



# **IRCCS – Istituto Giannina Gaslini**

## **Report Scientifico 2018**

## Sommario

<b>LA RICERCA AL GASLINI .....</b>	<b>- 1 -</b>
PRESENTAZIONE DEL DIRETTORE SCIENTIFICO.....	- 2 -
TOP ITALIAN SCIENTISTS (TIS) DELLA VIA ACADEMY.....	- 5 -
PUBBLICAZIONI - ANNO DI RIFERIMENTO 2018 .....	- 8 -
CONTRIBUTO DELLE VARIE UNITÀ OPERATIVE ALLA PRODUZIONE SCIENTIFICA 2018 .....	- 11 -
<b>LINEE DI RICERCA E PUBBLICAZIONI 2018 .....</b>	<b>- 15 -</b>
LINEA DI RICERCA 1 STRATEGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE INNOVATIVE E MALATTIE RARE .....	- 16 -
LINEA DI RICERCA 2 SCIENZE PEDIATRICHE, CHIRURGIA E NEONATOLOGIA.....	- 43 -
LINEA DI RICERCA 3 REUMATOLOGIA, IMMUNOLOGIA E MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE.....	- 108 -
LINEA DI RICERCA 4 EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E TERAPIE CELLULARI.....	- 128 -
LINEA DI RICERCA 5 PATOLOGIE MUSCOLARI E NEUROLOGICHE.....	- 163 -
LINEA DI RICERCA 6 PROGETTI ERANET E MINISTERO AFFARI ESTERI E PROGETTI DI RETE .....	- 195 -
<b>PRESIDENTE E CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE.....</b>	<b>- 203 -</b>
<b>DIREZIONE GENERALE .....</b>	<b>- 204 -</b>
<b>DIREZIONE AMMINISTRATIVA .....</b>	<b>- 207 -</b>
<b>DIREZIONE SANITARIA.....</b>	<b>- 208 -</b>
<b>DIREZIONE SCIENTIFICA.....</b>	<b>- 209 -</b>
U.O.S.I.D. EPIDEMIOLOGIA E BIOSTATISTICA .....	- 210 -
U.O.S.I.D. CENTRO TRIAL.....	- 216 -
<b>POTENZIALITÀ PROGETTI - ANNO 2018.....</b>	<b>- 226 -</b>
<b>SEMINARI 2018.....</b>	<b>- 231 -</b>
<b>TRIALS CLINICI - ANNO 2018 .....</b>	<b>- 234 -</b>
<b>UOC E UOSD DELLA AA LABORATORI RICERCA .....</b>	<b>- 253 -</b>
U.O.C. GENETICA MEDICA .....	- 254 -
U.O.C. LABORATORIO DI IMMUNOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE .....	- 264 -
U.O.C. LABORATORIO DI BIOLOGIA MOLECOLARE.....	- 268 -
U.O.C. LABORATORIO CELLULE STAMINALI POST-NATALI E TERAPIE CELLULARI .....	- 272 -
U.O.S.D. LABORATORIO DI NEUROGENETICA E NEUROSCIENZE .....	- 284 -
U.O.S.D. CENTRO MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE E IMMUNODEFICENZE .....	- 294 -
U.O.S.D. LABORATORIO TERAPIE SPERIMENTALI IN ONCOLOGIA .....	- 299 -
CORE FACILITIES.....	- 305 -
<b>DIPARTIMENTO INTEGRATO DI SCIENZE PEDIATRICHE ED EMATO-ONCOLOGICHE .....</b>	<b>- 310 -</b>
U.O.C. CLINICA PEDIATRICA E REUMATOLOGIA .....	- 311 -
U.O.C. CLINICA PEDIATRICA E ENDOCRINOLOGIA .....	- 335 -
U.O.C. GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA.....	- 342 -
U.O.C. PEDIATRIA D'URGENZA E PRONTO SOCCORSO.....	- 348 -
U.O.C. EMATOLOGIA .....	- 351 -
U.O.C. ONCOLOGIA.....	- 356 -
U.O.C. MALATTIE INFETTIVE.....	- 361 -
U.O.C. NEFROLOGIA E TRAPIANTO RENE .....	- 364 -

U.O.S.D. PRONTO SOCCORSO E OBI .....	- 371 -
U.O.S.D. CENTRO DI DIALISI.....	- 374 -
U.O.S.D. CENTRO MALATTIE RARE.....	- 379 -
U.O.S.D. CENTRO DI TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO .....	- 383 -
U.O.S.D. CENTRO DI EMOSTASI E TROMBOSI.....	- 385 -
<b>DIPARTIMENTO INTEGRATO CHIRURGIA E ALTA INTENSITÀ CUTE (AIC).....</b>	<b>- 389 -</b>
U.O.C. CARDIOLOGIA .....	- 390 -
U.O.C. DERMATOLOGIA E CENTRO ANGIOMI .....	- 393 -
U.O.C. CHIRURGIA PEDIATRICA .....	- 394 -
U.O.S.D. CENTRO DI ANESTESIOLOGIA, TERAPIA DEL DOLORE ACUTO E PROCEDURALE .....	- 404 -
U.O.S.D. CENTRO DI TERAPIA INTENSIVA NEONATALE E PEDIATRICA .....	- 405 -
<b>DIPARTIMENTO INTEGRATO NEUROSCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE E RIABILITAZIONE- CONTINUITÀ CURE (RCC).....</b>	<b>- 407 -</b>
U.O.C. NEUROCHIRURGIA .....	- 407 -
U.O.C. ORTOPEDIA.....	- 415 -
U.O.C. OTORINOLARINGOIATRIA .....	- 417 -
U.O.C. OCULISTICA.....	- 418 -
U.O.C. MEDICINA FISICA E RIABILITAZIONE .....	- 423 -
U.O.C. NEUROPSICHIATRIA INFANTILE .....	- 425 -
U.O.C. NEURORADIOLOGIA .....	- 430 -
U.O.C. ODONTOSTOMATOLOGIA E ORTODONZIA PEDIATRICA .....	- 447 -
U.O.S.D. CENTRO DI CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA E DELLA MANO .....	- 449 -
U.O.S.D. CENTRO DI NEURO-ONCOLOGIA .....	- 452 -
<b>AREA AGGREGAZIONE SERVIZI E LABORATORI DIAGNOSTICI .....</b>	<b>- 457 -</b>
U.O.C. LABORATORIO ANALISI .....	- 458 -
U.O.C. IMMUNOEMATOLOGIA E MEDICINA TRASFUSIONALE .....	- 465 -
U.O.C. ANATOMIA PATOLOGICA .....	- 467 -
<b>AREA AGGREGAZIONE MALATTIE NEURO-MUSCOLARI E RESPIRATORIE.....</b>	<b>- 473 -</b>
U.O.C. NEUROLOGIA PEDIATRICA E MALATTIE MUSCOLARI .....	- 474 -
U.O.C. PNEUMOLOGIA PEDIATRICA ED ENDOSCOPIA RESPIRATORIA .....	- 483 -
U.O.S.D. CENTRO DI MILOGIA TRASLAZIONALE E SPERIMENTALE.....	- 487 -
U.O.S.D. CENTRO FIBROSI CISTICA .....	- 492 -
U.O.S.D. CENTRO ALLERGOLOGIA .....	- 502 -
<b>AREA AGGREGAZIONE MAMMA - BAMBINO.....</b>	<b>- 505 -</b>
U.O.C. MEDICINA FETALE E PERINATALE .....	- 506 -
U.O.C. PATOLOGIA NEONATALE.....	- 509 -
<b>DIPARTIMENTO INFERMIERISTICO E DELLE PROFESSIONI TECNICO-SANITARIE .....</b>	<b>- 514 -</b>
DIPARTIMENTO INFERMIERISTICO E DELLE PROFESSIONI TECNICO-SANITARIE.....	- 515 -

# La Ricerca al Gaslini

---

---

## Presentazione del Direttore Scientifico

---



Nel corso del 2018 la produzione scientifica dell'Istituto Gaslini ha mantenuto risultati molto elevati, superando i livelli del 2017 sia per quanto riguarda l'Impact Factor grezzo totale che l'Impact Factor Ministeriale. I criteri di valutazione di quest'ultimo sono stati in parte modificati dal Ministero della Salute per quanto riguarda il 2018, e quindi non permettono, fino a quando non verranno acquisiti i risultati ottenuti da tutti gli IRCCS nazionali, di fare una valutazione su scala comparativa con gli altri istituti scientifici.

I ricercatori attivi dell'IGG nel 2018 sono stati 260, includendo sia il personale dipendente a tempo indeterminato e determinato, compreso il personale convenzionato universitario, sia il personale a contratto. Tuttavia solamente 102 ricercatori, pari al 39 %, hanno prodotto nel 2018 più di due lavori scientifici. Per quanto riguarda le unità operative, quelle attive da un punto di vista scientifico, che abbiano almeno prodotto un lavoro pubblicato nel 2019, sono risultate 49. Tuttavia la produzione scientifica di queste ultime, come indicato in tabella allegata, dimostra che le prime 15 Unità Operative per produzione scientifica, alcune delle quali contribuiscono tra l'altro alla stessa area di ricerca, producono oltre il 68% della produzione scientifica dell'IGG. Questi dati rendono pertanto necessaria una politica di maggiore incentivazione di nuove progettualità di ricerca all'interno del nostro Istituto, che sia allargata ad un più vasto orizzonte nell'ambito delle linee di ricerca attuali, eventualmente anche attraverso fondi dedicati a programmi di ricerca emergenti, in particolare che vedano come "principal investigators" giovani ricercatori.

Il numero di ricercatori dell'IGG con un H-index superiore a 30 (secondo Scholar), valore considerato da VIA Academy come livello di eccellenza, è pari a 42, dimostrando che nel nostro Istituto sono presenti un numero elevato di eccellenze nel settore della ricerca medico-biologica dell'età evolutiva.

L'Istituto Gaslini fa parte di numerose reti nazionali che coinvolgono i principali centri clinici e di ricerca nei diversi settori clinico-scientifici, per la maggior parte promosse dallo stesso Ministero della salute.

Per quanto riguarda le reti di riferimento europee (ERN) l'Istituto Gaslini è coinvolto in sette reti europee e precisamente: ERN BOND (European Reference Network on Rare Bone Disorders), ERKNet (European Rare Kidney Diseases Reference Network), EuroBloodNet (European Reference Network on Rare Hematological Diseases), EURO-NMD (European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases), MetabERN (European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders),

PaedCan-ERN (European Reference Network for Paediatric Cancer, haemato-oncology), RITA (Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases Network).

I rapporti di rete, che rappresentano attualmente anche un parametro di valutazione della capacità di ricerca di un IRCCS, sono da ritenersi fondamentali per le prospettive sia di ricerca che della attività clinica di alta specializzazione, che permette di mantenere al nostro Istituto una forte capacità di attrazione di pazienti provenienti da altre regioni italiane ed anche da numerosi paesi europei ed extra-europei.

Per quanto riguarda le capacità di attrarre fondi di ricerca, nel 2018 l'Istituto Gaslini è stato in grado di attrarre una significativa quantità di fondi di ricerca provenienti da ricerche finalizzate ministeriali ed altre fonti sia pubbliche che private. Per quanto riguarda il fondo di ricerca corrente assegnato dal Ministero, questo ha subito nel 2018 una lieve diminuzione, in parte tuttavia compensata da fondi ministeriali di origine europea, dovuta sia ad una performance in termini di produzione lievemente ridotta rispetto al 2017, sia ad una diminuzione del fondo totale di investimento della ricerca corrente ministeriale e dall'aumento del numero degli IRCCS nazionali che ha portato di conseguenza una più diluita distribuzione dei fondi nazionali.

Per quanto riguarda gli aspetti gestionali ed organizzativi del settore della ricerca, con il 31 dicembre 2018 si è conclusa l'attività del Direttore scientifico in carica e dall'1 gennaio 2019 è stato nominato un nuovo Direttore scientifico facente funzioni, nelle more dell'avvio della nuova procedura concorsuale. In contemporanea con l'inizio del 2019 sono cessati dal servizio alcuni operatori della Direzione Scientifica ed in particolare il dirigente amministrativo della stessa, rendendo necessario un processo di riorganizzazione della tecnostruttura della Direzione Scientifica che è attualmente in corso e che verrà riportata nelle relazioni successive.

Nel 2018 si è avviato un processo di reindirizzamento di parte dei fondi della ricerca corrente ministeriale, che sono stati destinati, come risulta dalla rendicontazione presentata al Ministero della Salute in data 31 marzo 2019 ed in accordo con quanto richiesto dal Ministero stesso, secondo una percentuale pari al 60% al personale di ricerca (40% al personale a tempo indeterminato e 20 % al personale di ricerca a contratto), ed il 40 % al finanziamento delle attività di sostegno alla ricerca secondo i progetti in corso. Per quanto riguarda il finanziamento del 5 per mille assegnato all'IGG nel giugno 2018, esso è in corso di rendicontazione secondo una progettualità triennale.

Nel corso del 2018 si è determinata una cessazione di attività di alcuni responsabili di laboratori ricerca, che richiederà una riorganizzazione delle attività degli stessi laboratori. Si è mantenuto il percorso di potenziamento nelle attività delle terapie innovative cellulari (cell factory facility), a cui sono stati dedicati finanziamenti specifici anche con fondi esterni frutto di donazioni, ed il potenziamento nell'ambito delle attività di genomica, che si avvarranno di una nuova progettualità di collaborazione con l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) che è stata definita ed è in fase di attuazione.

La programmazione delle attività di ricerca dell'IGG deve infine prendere in considerazione la constatazione di un graduale invecchiamento dell'età media dei ricercatori del nostro Istituto, con la necessità di un ricambio generazionale e della identificazione di nuovi ricercatori, sia nel settore laboratoristico che in quello della ricerca clinica traslazionale. Da questo punto di vista appare strategica la priorità di rinforzare il rapporto con l'Università di Genova, che è partner in convenzione dell'IGG.

L'Istituto ha recentemente finanziato l'istituzione di alcune cattedre straordinarie ed il convenzionamento di alcuni docenti universitari. Inoltre sono state confermate tre borse di studio finanziate dall'IGG nell'ambito del dottorato di Scienze Pediatriche.

Dovranno essere identificati nuovi spazi e risorse dedicati alla formazione di specializzandi e dottorandi, da cui potranno emergere le nuove generazioni dei ricercatori dell'IGG.

In conclusione, l'attività scientifica dell'IGG nel corso del 2018 è stata più che valida, sebbene siano necessarie azioni ulteriori di implementazione al fine di garantire il mantenimento dell'eccellenza nella ricerca del nostro Istituto.

Carlo Minetti  
Direttore Scientifico f.f.

**Top Italian Scientists (TIS) della Via Academy**

N.	RICERCATORE	AREA	H-INDEX	CITAZIONI
1	Biassoni Roberto	Biologia Molecolare	61	18240
2	Bottino Cristina	Immunologia	77	24354
3	Bruno Claudio	Malattie neuromuscolari	47	7742
4	Cama Armando	Neurochirurgia	39	5123
5	Candiano Giovanni	Nefrologia	37	6327
6	Cantoni Claudia	Immunologia	51	11813
7	Capra Valeria	Neurochirurgia	31	4506
8	Caridi Gianluca	Nefrologia	41	5958
9	Castagnola Elio	Malattie Infettive	48	8688
10	Castellani Carlo	Fibrosi Cistica	38	6239
11	Ceccherini Isabella	Genetica Medica	51	16099
12	Coviello Domenico	Genetica Umana	32	3694
13	Di Rocco Maja	Malattie Rare	43	6197
14	Dufour Carlo	Ematologia	40	64100
15	Eva Alessandra	Biologia Molecolare	33	5936
16	Falco Michela	Immunologia	47	8828
17	Gandolfo Carlo	Neuroradiologia	37	4594
18	Garaventa Alberto	Oncologia	43	7177
19	Gattorno Marco	Reumatologia	57	12297
20	Ghiggeri Gian Marco	Nefrologia	61	15178
21	Haupt Riccardo	Epidemiologia/Statistica	46	6386
22	Lanino Edoardo	Oncoematologia, Trapianto di Midollo	42	8701
23	Maghnie Mohamad	Endocrinologia	48	6953
24	Martini Alberto	Reumatologia	93	35261
25	Mattioli Girolamo	Chirurgia	32	3574
26	Minetti Carlo	Malattie Neuromuscolari	59	10536
27	Nobili Lino	Neuropsichiatria	50	6793
28	Paladini Dario	Diagnosi Prenatale	46	6689
29	Parodi Stefano	Epidemiologia/Statistica	33	3896
30	Pastorino Fabio	Oncologia	34	3309
31	Pistorio Angela	Epidemiologia/Statistica	64	13849
32	Podestà Marina	Terapie Cellulari/Ematologia	41	5566
33	Ponzoni Mirco	Lab. Terapie Sperimentali in Oncologia	45	6296
34	Raffaghello Lizzia	Oncologia/Immunologia	43	6111
35	Ramenghi Luca Antonio	Neonatologia	37	4489
36	Ravelli Angelo	Reumatologia	74	21812
37	Rossi Andrea	Neuroradiologia	42	5762



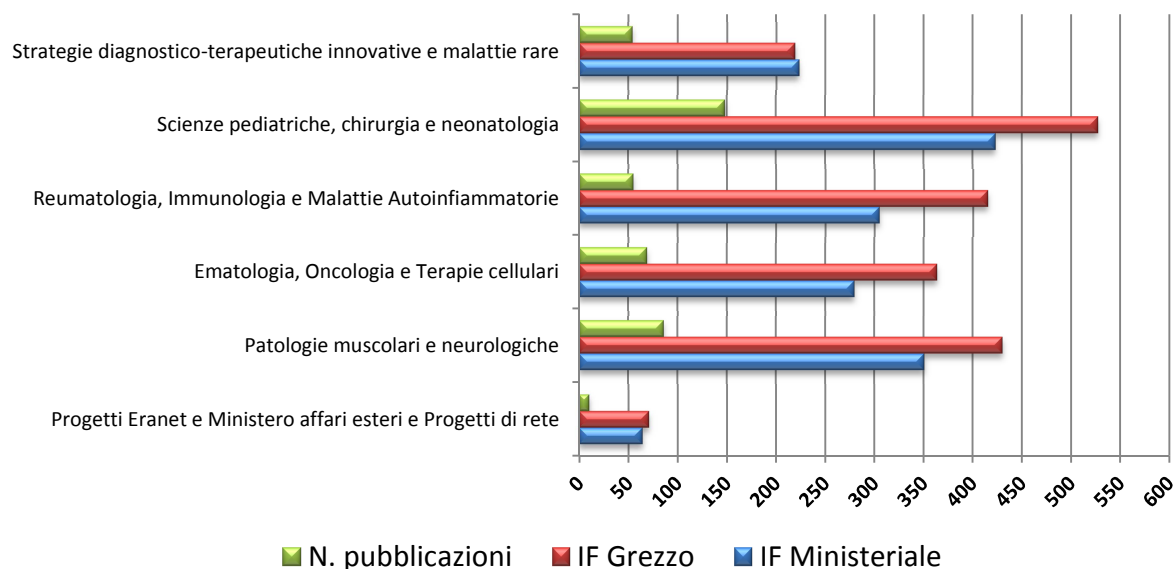
---

38	Ruperto Nicolino	Reumatologia	75	21236
39	Silvestri Michela	Pneumologia	34	3538
40	Striano Pasquale	Malattie Neuromuscolari	56	11846
41	Verrina Enrico	Nefrologia	32	2857
42	Zara Federico	Malattie Neuromuscolari	55	12213

**TOTALE****1995**

La Via Academy ha individuato i “Top Italian Scientists” (TIS) sulla base di dell’H-index  
Il Gaslini annovera ben 42 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

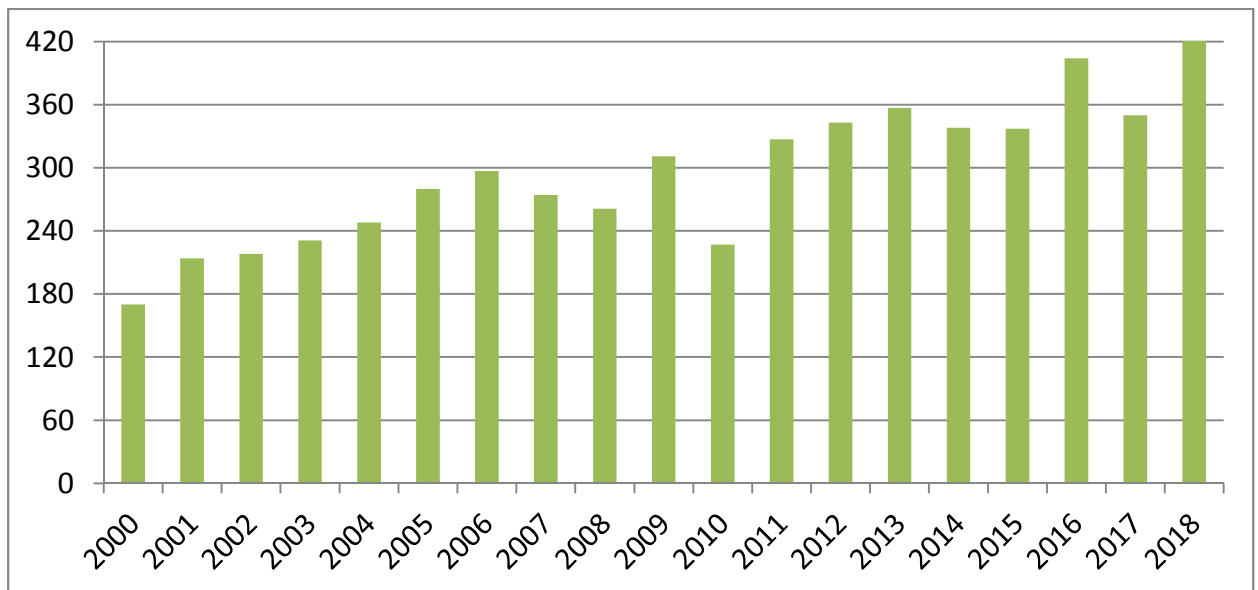
## Produzione Scientifica anno 2018 per Linea di Ricerca



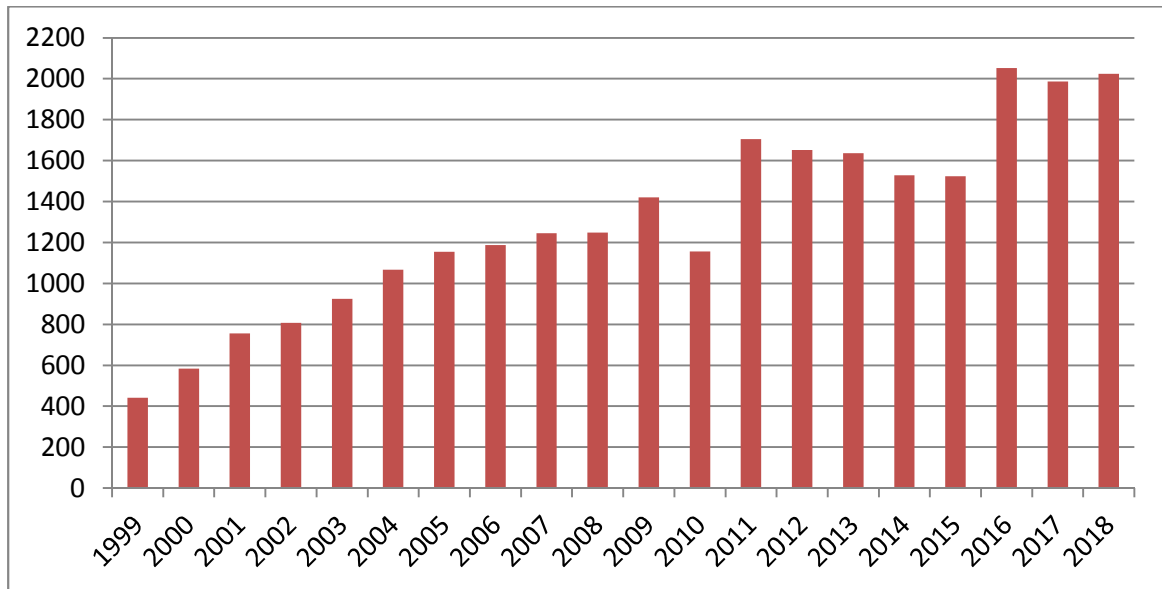
Codice Linea di Ricerca	Linea di ricerca	N. Pubblicazioni 2018	IF "Grezzo"	IF Ministeriale
1	Strategie Diagnostico-Terapeutiche Innovative e Malattie Rare	54	218,634	222,764
2	Scienze Pediatriche, Chirurgia e Neonatologia	148	527,387	422,97
3	Reumatologia, Immunologia e Malattie Autoinfiammatorie	55	414,739	304,657
4	Ematologia, Oncologia e Terapie Cellulari	69	363,622	279,558
5	Patologie Muscolari e Neurologiche	86	429,92	350,41
6	Progetti Eranet e Ministero affari esteri e Progetti di rete	10	70,262	63,665
<b>Totale</b>		<b>422</b>	<b>2024,564</b>	<b>1644,024</b>

Pubblicazioni - Anno di riferimento 2018

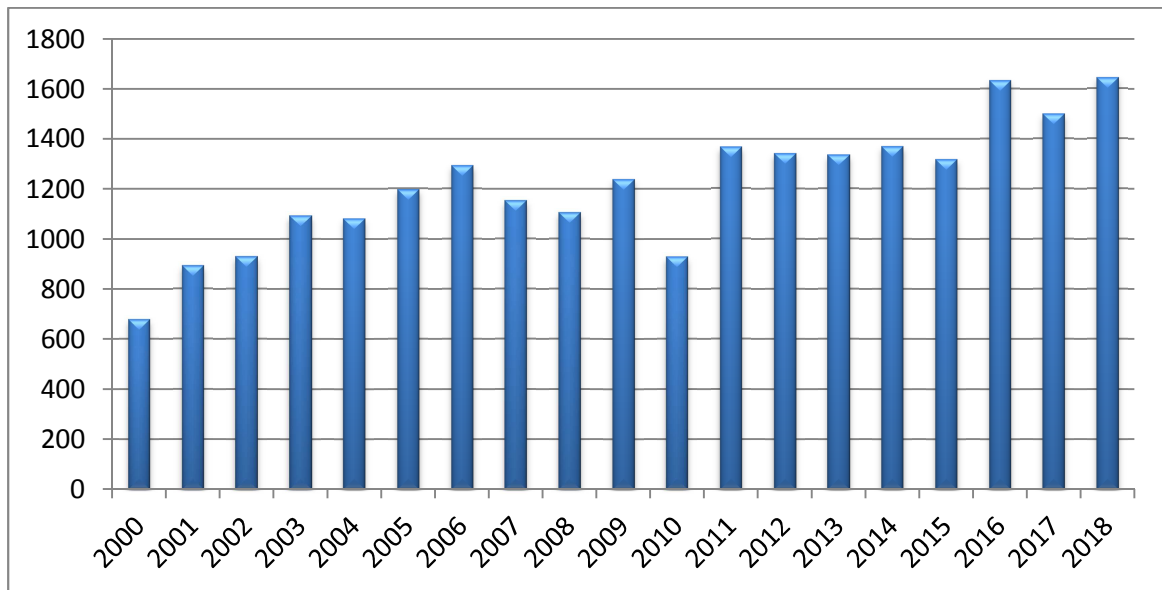
## N. Pubblicazioni



## Impact Factor Grezzo



## Impact Factor Normalizzato



---

**Contributo delle varie unità operative alla produzione scientifica 2018**


---

**Pubblicazioni per Unità Operativa (primo, ultimo o primo autore interno)**

Unità Operativa	N. Pubblicazioni 2018 (con Primo Autore, Ultimo o Primo interno)	Impact Factor "Grezzo"	Impact Factor Ministeriale
Clinica Pediatrica e Reumatologia (UOC)	41	266,049	229,931
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari (UOC)	35	230,764	157,327
Genetica Medica (UOC)	23	90,605	102,4
Centro Trials (UOSID)	55	151,621	82,951
Epidemiologia e Biostatistica (UOSID)	13	120,332	74,818
Neuroradiologia (UOC)	16	70,545	68,278
Clinica Pediatrica ed Endocrinologia (UOC)	15	58,395	65,4
Centro di malattie autoinfiammatorie e immunodeficienze (UOSD)	12	139,236	65,35
Laboratorio Cellule staminali post natali e terapie cellulari (UOC)	12	66,846	63,426
Ematologia (UOC)	17	79,138	57,2
Nefrologia e Trapianto di rene (UOC)	11	66,26	50,781
Laboratorio di Neurogenetica e neuroscienze (UOSD)	10	55,388	50,605
Oncologia (UOC)	11	72,278	46,5
Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale (UOC)	6	44,382	37,313
Laboratorio Analisi (UOC)	7	32,353	33,4
Malattie Infettive (UOC)	12	40,976	32,3
Neurochirurgia (UOC)	11	21,352	31,8
Anatomia Patologica (UOC)	5	41,584	31,164
Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia (UOSD)	5	26,937	30
Centro Malattie Rare (UOSD)	10	31,54	29,2
Neuropsichiatria Infantile (UOC)	7	26,541	27,248
Chirurgia Pediatrica (UOC)	7	15,456	26,4
Centro di miologia traslazionale e sperimentale (UOSD)	8	35,458	25,2
Centro di Trapianto di Midollo Osseo (UOSD)	5	29,959	22,679
Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche (UOSD)	6	19,564	20,4

Centro Allergologia (UOSD)	7	23,768	17,6
Centro di Neuro-oncologia (UOSD)	3	30,026	15,253
Team Trasporto Neonatale (UOSD)	5	9,969	15
Centro di Dialisi (UOSD)	5	17,743	14,2
Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica (UOC)	4	8,656	12,2
Centro di Emostasi e trombosi (UOSD)	4	12,221	12,2
Laboratorio di Biologia Molecolare (UOC)	2	9,603	12
Patologia Neonatale (UOC)	3	9,848	9,8
Medicina Fetale e perinatale (UOC)	2	8,433	8,8
Pneumologia Pediatrica ed endoscopia respiratoria (UOC)	5	10,74	8,7
Radiologia (UOC)	4	8,623	8,6
Gastroenterologia Pediatrica ed endoscopia digestiva (UOC)	2	6,948	6
Medicina Fisica e Riabilitazione (UOC)	2	4,572	5,8
Ortopedia (UOC)	2	2,836	5
Centro di terapia subintensiva delle cardiopatie (UOSD)	2	3,552	4,8
Direzione Generale (DG)	1	2,267	4,8
Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso (UOC)	1	3,258	4,8
Centro di Neuro-fisiologia (UOSD)	1	3,508	3,6
Team delle Vie Aeree (UOSD)	2	3,401	3,2
Centro Fibrosi Cistica (UOSD)	1	3,282	3
Centro di Anestesia ed Analgesia Ostetrico Ginecologica (UOSD)	1	2,145	2,4
Oculistica (UOC)	1	3,47	2,4
Dipartimento Infermieristico e delle Professioni Tecnico Sanitarie (DPT)	1	1,158	1
Team missioni chirurgiche internazionali (UOSD)	1	0,978	0,8
<b>Totale</b>	<b>422</b>	<b>2024,564</b>	<b>1644,024</b>

**N. di Pubblicazioni 2018:** 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.

## Produzione scientifica 2018 per Unità Operative con collaborazioni

Unità Operativa	N Lavori 2018 (principali+collaborazioni)	IF Grezzo	IF Ministeriale
Clinica Pediatrica e Reumatologia (UOC)	100	434,225	328,648
Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari (UOC)	51	309,345	230,409
Centro di malattie autoinfiammatorie e immunodeficienze (UOSD)	25	241,069	157,907
Genetica Medica (UOC)	31	132,051	145,132
Epidemiologia e Biostatistica (UOSID)	31	177,225	143,618
Centro Trials (UOSID)	66	204,395	136,781
Laboratorio di Neurogenetica e neuroscienze (UOSD)	19	134,237	110,335
Neuroradiologia (UOC)	28	105,129	109,278
Laboratorio Analisi (UOC)	22	91,399	90,9
Nefrologia e Trapianto di rene (UOC)	18	92,039	83,581
Laboratorio Cellule staminali post natali e terapie cellulari (UOC)	16	83,706	81,226
Clinica Pediatrica ed Endocrinologia (UOC)	18	65,269	73,4
Oncologia (UOC)	17	94,392	70,3
Patologia Neonatale (UOC)	17	53,429	69,6
Ematologia (UOC)	20	88,108	67,7
Neurochirurgia (UOC)	18	48,836	66,357
Centro di miologia traslazionale e sperimentale (UOSD)	17	69,79	65,46
Neuropsichiatria Infantile (UOC)	14	53,195	58,048
Anatomia Patologica (UOC)	10	63,627	55,164
Centro di Trapianto di Midollo Osseo (UOSD)	10	55,867	43,679
Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale (UOC)	7	49,885	43,313
Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia (UOSD)	7	35,738	40
Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche (UOSD)	9	36,36	38,4
Malattie Infettive (UOC)	15	52,948	37,3
Centro Malattie Rare (UOSD)	12	36,264	37,2
Laboratorio di Biologia Molecolare (UOC)	5	29,409	34,038
Radiologia (UOC)	11	30,599	33,8
Chirurgia Pediatrica (UOC)	9	19,626	33,6
Centro Allergologia (UOSD)	9	32,857	27,6
Centro di Neuro-oncologia (UOSD)	6	35,953	25,253
Pneumologia Pediatrica ed endoscopia respiratoria (UOC)	9	21,714	20,7
Centro di Emostasi e trombosi (UOSD)	6	19,34	20,2



Centro di Dialisi (UOSD)	7	22,881	18,2
Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica (UOC)	5	10,961	16,2
Team Trasporto Neonatale (UOSD)	5	9,969	15
Medicina Fisica e Riabilitazione (UOC)	4	8,769	13
Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso (UOC)	3	11,425	11,8
Centro di Neuro-fisiologia (UOSD)	3	13,925	10,6
Centro di Diagnostica Ginecopatologica e patologia feto-perinatale (UOSD)	2	9,5	10
Dipartimento Infermieristico e delle Professioni Tecnico Sanitarie (DPT)	3	5,76	9,8
Centro di Terapia Intensiva neonatale e pediatrica (UOSD)	3	14,115	9
Ortopedia (UOC)	3	6,348	9
Medicina Fetale e perinatale (UOC)	2	8,433	8,8
Centro di Neuroradiologia e radiologia interventistica (UOSD)	2	5,563	8
Gastroenterologia Pediatrica ed endoscopia digestiva (UOC)	3	8,397	8
Dermatologia e Centro Angiomi (UOC)	1	12,35	6,175
Assistenza domiciliare (UOSD)	1	2,646	6
Cardiologia (UOC)	1	5,654	4,8
Centro di terapia subintensiva delle cardiopatie (UOSD)	2	3,552	4,8
Direzione Generale (DG)	1	2,267	4,8
Cardiochirurgia (UOC)	1	3,126	4
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (UOC)	1	2,757	4
Centro Fibrosi Cistica (UOSD)	2	4,694	3,8
Team delle Vie Aeree (UOSD)	2	3,401	3,2
Centro di Anestesia ed Analgesia Ostetrico Ginecologica (UOSD)	1	2,145	2,4
Oculistica (UOC)	1	3,47	2,4
Centro di chirurgia ricostruttiva e della mano (UOSD)	1	1,645	2
Servizio Informativo Aziendale	1	1,952	0,8
Team missioni chirurgiche internazionali (UOSD)	1	0,978	0,8

**N Lavori 2018:** 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 2018**

## **Linea di ricerca 1**

### **Strategie Diagnostico-Terapeutiche Innovative e Malattie Rare**

---

#### **Coordinatori**

Dottoressa Isabella Ceccherini, Dottor Gino Tripodi

#### **Descrizione del progetto**

Le attività svolte nell'ambito di questa linea di ricerca sono rivolte all'identificazione dei meccanismi patogenetici di malattia e di possibili biomarcatori, come base per lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici per il trattamento delle malattie pediatriche, con particolare interesse rivolto alle Malattie Rare per le quali l'Istituto è centro di riferimento. Per l'ottimale svolgimento di tali attività viene utilizzato un approccio integrato laboratorio/clinica, supportato dall'utilizzo delle tecnologie più avanzate ed innovative disponibili presso le core facilities dell'Istituto.

La caratterizzazione dei meccanismi patogenetici di malattia e l'identificazione di potenziali bio-marcatori con valore diagnostico e prognostico rappresentano il punto di partenza per la messa a punto di test diagnostici efficaci e per l'identificazione di potenziali nuovi target terapeutici da poter utilizzare nella pratica clinica. Questo aspetto risulta ancor più rilevante nell'ambito delle malattie rare, malattie per le quali non esiste tuttora un'univoca classificazione internazionale e il cui numero cresce soprattutto a seguito dei progressi della ricerca genetica, specialmente nell'età pediatrica. L'impiego delle più moderne tecnologie, in particolare nelle aree emergenti (Genomica, Proteomica e Metabolomica), favorisce l'implementazione dei metodi di diagnosi e di monitoraggio terapeutico, nonché una più fine caratterizzazione dei meccanismi patogenetici di malattia.

L'attività svolta dalle Unità Operative afferenti a questa linea di ricerca ha una valenza trasversale nell'ambito della ricerca e dell'assistenza dell'Istituto. La stretta connessione tra le competenze laboratoristiche di queste unità e quelle cliniche nelle diverse specialità, rappresenta il punto di forza per il proficuo conseguimento degli obiettivi prefissati. I tradizionali metodi diagnostici (analisi istologica, citogenetica, biologia molecolare, biochimica clinica etc.) vengono affiancati da approcci innovativi in aree emergenti (Genomica NGS, Proteomica e Metabolomica). L'integrazione dei risultati ha elevata potenzialità di favorire il corretto inquadramento diagnostico, la stratificazione dei pazienti in termini di stadio di malattia e risposta alla terapia, nonché l'identificazione di nuove opzioni di trattamento. Particolare interesse sarà rivolto alle malattie rare, quali malattie metaboliche, malformazioni congenite, malattie ematoimmunologiche, neuroblastoma.

#### **Obiettivi**

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.

---

## Attività 2018

---

### **U.O.C. Anatomia Patologica**

Direttore: Dottoressa Angela Rita Sementa

*“Studio istologico e biomolecolare di casistiche di patologia oncologica pediatrica”*

#### **Descrizione**

Nell'anno 2018 sono state continuate e approfondite 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 stiamo occupando, 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.

I Tumori Neuroblastici Periferici, e segnatamente Il neuroblastoma (NB), sono i più frequenti tumori solidi pediatrici. I 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 U.O.C. 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 sia durante il trattamento o in occasione di eventuale recidiva, campioni tumorali e biologici per la completa caratterizzazione della neoplasia. La disponibilità dei dati raccolti nella Biobanca Integrata Tessuto-genomica (BIT) creata al Gaslini 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 o poco differenziati, 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 U.O.C. 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**

U.O.C. Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo, U.O.C di Chirurgia, U.O.C. Radiologia, U.O.C. Neuroradiologia; Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, U.O.C. Laboratorio Analisi , U.O.C. Laboratorio di Oncologia ,U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare, U.O.S. Laboratorio di Citogenetica, UOC Pediatria II - Reumatologia, U.O.C. Neurochirurgia.

Dr. Mirco Ponzoni. Valutazione dell'efficacia terapeutica di nuovi agenti anti-tumorali (anti-angiogenici, induttori di apoptosi, immunomodulatori) in modelli animali.

Dott.ssa. Alessandra Eva Progetto NEXT (NB EXosomes Treatment): Caratterizzazione istopatologica e morfologica dei tessuti tumorali all'esordio e in risposta alla chemioterapia, valutazione corredata da indagini immunoistochimiche.

#### **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).

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Le attività di ricerca comprese nel programma presentato per l'anno 2018 sono tuttora in corso. In particolare, la caratterizzazione istologica e biomolecolare dei casi di TNP afferenti alla UOC nell'ambito della centralizzazione nazionale ha portato, nel corso del 2018, alla raccolta di dati su 130 nuovi pazienti. 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") e l'introduzione, in diagnostica, di PHOX2B utile per supportare la diagnosi di NB soprattutto in casi indifferenziati o in cui non sia evidente l'espressione di tirosina idrossilasi (TH). 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.

Durante il corso dell'anno è stata incrementata la casistica delle lesioni melanocitarie su cui è stata eseguita l'indagine di FISH a carico dei geni RREB1, MYB, CCND1, CDKN2A e c-myc per evidenziare, soprattutto nelle lesioni spitzoidi atipiche dell'infanzia, gruppi di lesioni melanocitarie con un comportamento clinico più aggressivo.

---

#### ***U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare***

*Direttore: Dottoressa Alessandra Eva*

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

#### **Obiettivi**

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 progressione 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**

U.O.C. Pediatria II – Reumatologia, U.O.C. Oncologia, U.O.C. Anatomia Patologica

### **Collaborazioni Esterne**

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

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nell'ambito del neuroblastoma sono stati individuati microRNA esosomiali (exo-miR) che distinguono i pazienti resistenti da quelli sensibili alla chemioterapia. Lo studio ha inoltre evidenziato un pannello di exo-miR in grado di indirizzare il regime terapeutico in maniera personalizzata. E' stato anche individuato un pannello di geni coinvolti nella risposta dei tumori primari all'ipossia che si è dimostrato un nuovo fattore prognostico indipendente per l'esito della malattia e la sua capacità di progredire e recidivare.

La valutazione di espressione di exo-miR in 80 pazienti affetti da GSD1a e di exo-miR e di proteine epatiche in un modello di topo della GSD1a durante lo sviluppo della malattia ha portato all'identificazione di exo-miR specifici e di proteine/vie metaboliche alterate importanti per lo sviluppo di nuove terapie per la GSD1a.

Abbiamo cominciato a raccogliere campioni di plasma/liquido sinoviale da pazienti con Artrite Idiopatica Giovanile Oligoarticolare all'esordio e messo a punto la metodica per analizzarli.

Vista la loro rilevanza nei vari studi, è stata sviluppata una pipeline automatica di analisi degli exo-miR, che prevede diversi passaggi, che vanno dalla normalizzazione dei dati all'identificazione degli exo-miR differenzialmente espressi nei gruppi biologici considerati.

---

### **U.O.C. Laboratorio Analisi**

Direttore: Dottor Gino Tripodi

*“Sviluppo di nuove tecnologie a specifico orientamento pediatrico nella diagnostica delle patologie infettive e nello studio del microbiota”*

#### **Obiettivi**

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 Hirschsprung, 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**

U.O.C. Genetica Medica, U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Core Facilities, U.O.C. Malattie Infettive, U.O.C. Oncologia, U.O.C. Ematologia, U.O.S.D. Trapianto di Midollo, U.O.C Clinica Pediatrica, Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, U.O.C. Gastroenterologia, U.O.C. Nefrologia, U.O.C Odontoiatria, U.O.C. Chirurgia - Dip. Cardio-Toraco Addominale e Trapianti

**Collaborazioni Esterne**

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)  
IRCCS Policlinico San Martino - IST Genova (U.O.C. Allergologia) (Microbioma)  
Allergy Therapeutics Ltd (UK) (Microbioma)  
Ospedale Infantile Cesare Arrigo Alessandria (U.O.C. Chirurgia Pediatrica) (Microbioma)  
Odontoiatria - Università di Genova (Microbioma)  
Odontoiatria - Università di Milano (Microbioma)  
Dipartimento Neuroscienze, Biomedicina and Scienze dei Movimenti, Università di Verona (HIV)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel corso del 2018 il Laboratorio ha approfondito la diagnostica delle infezioni correlate alle pratiche assistenziali utilizzando la spettrometria di massa (MALDI-TOF) sia per accelerare i tempi di identificazione sia per migliorare la specificità identificativa, con la conseguente rapida comunicazione ai reparti. L'utilizzo inoltre di metodi per l'esecuzione di antibiogrammi con MIC reali (microdiluizione in brodo) ha permesso di migliorare la gestione delle infezioni nosocomiali relative a ceppi batterici multiresistenti e/o dotati di meccanismi di resistenza altamente e facilmente diffusibili agevolando il clinico nella gestione terapeutica del paziente.

Il laboratorio ha altresì implementato l'attività di sviluppo e validazione di nuovi metodi analitici basati sulla cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS) per il dosaggio di farmaci antimicrobici o all'ottimizzazione degli stessi e alla loro validazione secondo le linee guida internazionali (EMA). I nuovi metodi sono poi stati validati su campioni di pazienti pediatrici e il loro uso è stato poi trasferito nella pratica clinica nell'ambito di protocolli di ottimizzazione delle terapie in pazienti critici (emato-oncologici, fibrosi cistica, neonati di basso peso e in rianimazione).

Nell'ambito di analisi di markers genetici protettivi in pazienti infettati da HIV ma in grado di controllare long-term lo sviluppo della malattia è stato sviluppato e validato un metodo diagnostico mediante qPCR per l'analisi del sito di legame del miR148a sulla porzione 3'UTR di alcuni alleli HLA-C.

Riguardo ai progetti che prevedono l'utilizzo della tecnologia di sequenziamento di nuova generazione (NGS) abbiamo completato Progetto di Ricerca "Protocollo SynGut01-Studio osservazionale per valutare l'efficacia e la tollerabilità di SynGut™ sinbiotico orale, in pazienti con intolleranza al lattosio. (CER 106REG2016). E' inoltre in corso di preparazione un secondo articolo sull'analisi del microbioma in soggetti all'esordio di diabete mellito di tipo 1

E' seguita anche l'attività di controllo delle infezioni nosocomiali da MRSA mediante lo studio del genoma completo dei batteri.

***U.O.C. Genetica Medica***

*Dottoressa Isabella Ceccherini*

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



**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 Activina A-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.

**Ippopituitarismo 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 del 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 caratterizzazione genetica, un approccio multidisciplinare integrato, e una rete di condivisione sul piano nazionale. La UOC 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 più 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**

U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene, U.O.C. Ematologia, U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, U.O.S.D. Centro Malattie Rare, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia fetoplacentare, U.O.C. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, U.O.C. Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso, U.O.C. Chirurgia pediatrica, U.O.S.D. Team delle Vie Aeree, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, U.O.C. Laboratorio di Analisi

#### **Collaborazioni Esterne**

Dipartimento di Farmacologia, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova, Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), Genova, Dept Neuroscience & Brain Technologies, IIT – Genova, Dipartimento di Bioscienze - Università degli Studi di Milano, Dip Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano Bicocca, Milano, DIBRIS, Università degli Studi di Genova, DISTAV, Università degli Studi di Genova, NGS Core – Pula, Cagliari, UOC Pediatria - ASST

Bergamo Ovest, Ospedale di Treviglio, Bergamo, U.O.C. Malattie Degenerative e Neurometaboliche Rare, Ist. C. Besta, Milano, Div. Neuropsichiatria Infantile, Istituto Carlo Besta, Milano, Dipartimento di Farmacia, DIFAR, Università di Genova, DIFAR, Università di Genova, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Center for Translational Genomics and Bioinformatics, IRCCS San Raffaele, Milano, Renal Research Laboratory, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, TIGEM, Pozzuoli - Napoli, Istituto Biofisica, CNR Genova, Chirurgia Toracica, ospedale Ca' Grande- Milano, Chirurgia Toracica, Azienda ospedaliera Padova, Dip Farmacia e Ingegneria industriale, Università di Salerno, Dip scienze biochimiche - Università La Sapienza- Roma, UOS Genetica Medica Ospedale Ca' Grande- Milano, Dept Pathophysiology & Transplantation Ospedale Ca' Grande- Milano, UOC Pneumologia Ospedale Ca' Grande- Milano, Inserm U1141, Hôpital Robert Debré – Paris, UMR\_S1158 Inserm/Sorbonne University – Paris, 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), Departamento de Química Universidad de Burgos Spain

### RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

1. Identificazione di nuovi approcci terapeutici per **fibrosi cistica** basati su piccole molecole e mRNA sintetici. Studio del profilo di espressione genica e proteica in cellule delle vie aeree.
2. Protocollo per gestione clinica e algoritmo terapeutico pazienti con **Sindrome di Poland**.
3. Identificazione interazioni recettori GABA-mGluR1 e recettori mGluR5-mGluR1 quale base per nuove terapie delle **atassie** legate ai recettori mGluR1.
4. Ruolo di una duplicazione intragenica di KCNQ5 nella **disabilità intellettiva** con assenze.
5. Messa a punto e validazione di un saggio cellulare per l'identificazione di modulatori della via di segnalazione Activina dipendente mediata da ACVR1 mutato per una terapia della **FOP**.
6. Immunofenotipizzazione delle cellule di un gruppo di pazienti affetti da **FOP** e identificazione di un'alterazione del profilo di espressione di molecole implicate nella risposta innata.
7. Messa a punto (validazione in corso) di un saggio cellulare per il test di molecole in grado di inibire i **processi fibrotici**.
8. Generazione e analisi (in corso) del trascrittoma di un modello cellulare di **CCHS**
9. Analisi dell'esoma (WES) in casi di **ipopituitarismo congenito con malformazioni della linea mediana, Oloprosencefalia** e malattie ad eziologia sconosciuta (totale 16 trio familiari analizzati finora, di cui 4 risolti con identificazione gene malattia).
10. Identificazione tramite WES e successiva pubblicazione di geni nuovi e geni noti in **pazienti altrimenti non diagnosticabili**.

### BREVETTI

- (WO/2018/167690 - PCT/IB2018/051709) HETEROCYCLIC DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS
- (WO/2018/167695 - PCT/IB2018/051714) PYRAZOLE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS

**LINEE GUIDA**

- Romanini MV, Calevo MG, Puliti A, Vaccari C, Valle M, Senes F, Torre M. Poland syndrome: A proposed classification system and perspectives on diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg.* 2018 Jun;27(3):189-199.
- Van Gijn ME, Ceccherini I, et al. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet.* 55:530-7, 2018.

**PUBBLICAZIONI 2018**

Il Laboratorio ha prodotto 30 pubblicazioni su riviste internazionali indicizzate per un Impact Factor totale di 118.

- Sedici di queste pubblicazioni presentano primo, ultimo o corresponding author appartenente alla presente UOC
  - Quattordici pubblicazioni sono invece pubblicazioni collaborative
- 

***U.O.S.D. Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche***

*Direttore: Dottoressa Mirella Filocamo*

*“La Biobanca Genetica come servizio per la diagnosi e la ricerca”*

**Obiettivi**

- (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**

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;

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;

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**

Core Facilities, U.O.C. Genetica Medica, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze

### **Collaborazioni Esterne**

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 ELSI

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

- 1) Nel corso dell'anno 2018 si è proseguito il lavoro di valutazione dei dati ottenuti dall'analisi degli esomi (tecnologia Next Generation Sequencing (NGS), di 8 campioni provenienti da pazienti con difetti della mielina, ancora in attesa di una definizione diagnostica. Tale analisi ha permesso di identificare in alcuni di essi geni, possibili target di studi funzionali successivi, perché coinvolti nel pathway causativo dei difetti della mielina.
- 2) Si è iniziata l'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;  
A tale scopo sono stati effettuati studi di espressione "in vitro" con alcuni vettori mutagenizzati della potenziale sequenza-consenso e successiva quantificazione di trascritti "corretti (tramite la metodica "Single nucleotide Primer Extension, SnuPE")" che per il momento non sono sufficienti a consentire l'identificazione del tratto genomico minimo necessario perché avvenga l'attivazione del meccanismo di correzione-editing a livello di RNA, richiedendo ulteriori approfonditi studi.
- 3) I documenti collegati all'attività di Biobanking (Consenso Informato CI [ALL. 1] e Material transfert agreement MTA [ALL. 2]) sono in corso di aggiornamento sulla base del nuovo Regolamento Europeo sulla Protezione dei Dati (The EU General Data Protection Regulation, EU GDPR UE 2016/679) e del Decreto legislativo 10 agosto 2018 n. 101.

La Biobanca "Cell line and DNA Biobank from patients affected by Genetic Diseases" sta collaborando con Il Nodo Nazionale di BBMRI, nell'ambito del Gruppo di Lavoro nazionale "Accesso e sharing. Per una buona pratica dello sharing dai dati ai risultati", coordinato dal Common Service ELSI, ad una proposta collegiale sulla consultazione pubblica delle autorizzazioni generali n. 8/16 e n.9/16, relative al trattamento dei dati genetici e al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica.

Essendo ancora aperta tale consultazione, la revisione del Consenso informato e dell'informativa allegata è ancora in corso. Appena definito il quadro normativo a livello nazionale da parte del Garante della Privacy, la revisione del consenso informato sarà finalizzata e la nuova modulistica verrà sottoposta, per opportuna approvazione, alle Direzioni dell' IRCCS e successivamente al Comitato Etico regionale.

---

### ***U.O.S.D. Centro Fibrosi Cistica***

*Direttore: Professoressa Laura Minicucci/Professor Carlo Castellani*

*"Approcci per la cura dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica con rare mutazioni"*

### **Obiettivi**

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.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Genetica Medica

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

I pazienti candidati sono stati selezionati secondo i seguenti criteri

1. diagnosi confermata di FC con documentato aumento della concentrazione di cloruro nel sudore (>60 mmol/L); 2. età superiore ai 3 anni; 3. avente su un allele una mutazione missenso o una delezione di un singolo aminoacido, per la quale non esistano farmaci modulatori di CFTR approvati o in corso di sviluppo; 4. avente sul secondo allele un'altra mutazione orfana, o una mutazione di classe I, o una delezione nella sequenza tale da produrre una proteina troncata o non funzionale

Preparazione metodica:

**PROTOCOLLO COLTURA**

Le cellule nasali sono ottenute mediante brushing in anestesia locale dopo lavaggi con soluzione fisiologica per rimuovere il muco. Le cellule isolate sono seminate in fiasche rivestite con collagene e coltivate con un terreno proliferativo. Dopo due successivi passaggi in coltura, le cellule vengono seminate su supporti porosi per gli esperimenti funzionali in camera di Ussing e per analisi del messaggero della proteina CFTR.

L'utilizzo di un terreno supplementato con siero, ormoni e fattori differenziativi permette la polarizzazione delle cellule e quindi la formazione di un epitelio con caratteristiche simili a quelle del tessuto in vivo.

---

*"Matrix metalloprotease 9 (MMP9) nella patogenesi della lesione di base della Fibrosi Cistica"*

**Obiettivi**

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 Esterne**

Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

La scelta di studiare l'espressione e la secrezione di metalloproteasi 9 (MMP9) nei leucociti di pazienti affetti da fibrosi cistica nasce dal fatto che in letteratura è stato riportato che nell'espettorato, nelle basse vie aeree e nel plasma dei pazienti sono presenti elevati livelli di MMP9 in accordo con il persistente stato infiammatorio e il danneggiamento tissutale, prevalentemente polmonare, caratteristico della patologia. Mediante la tecnica del Western Blot e dello zimogramma abbiamo riscontrato un alterato meccanismo di espressione e di rilascio di MMP9 nei leucociti dei pazienti CF rispetto a quello valutato nei soggetti sani. Questo tipo di analisi è stata effettuata sui



leucociti di 26 pazienti e di 23 controlli sani. Utilizzando inoltre un inibitore sintetico di calpaina abbiamo dimostrato come questa proteasi abbia un ruolo diretto nel processo di secrezione di MMP9. Infine abbiamo misurato con le stesse tecniche l'espressione e il rilascio di MMP9 in leucociti di un paziente CF in terapia con ivacaftor effettuando parallelamente un dosaggio funzionale del canale CFTR. I risultati ottenuti hanno mostrato una correlazione tra recupero di attività del canale ed una significativa riduzione sia dell'espressione che del rilascio di MMP9.

---

*“Partecipazione a RCT internazionali nell'ambito del CTN della Società Europea Fibrosi Cistica”*

**Obiettivi**

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.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Genetica Medica

**Collaborazioni Esterne**

European Cystic Fibrosis Society - Clinical Trial Network, Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel 2018, presso il Centro FC, sono terminati 2 (VX14-CFR-107, TORPEDO-CF) dei 3 studi dichiarati in corso. Il terzo è tuttora in corso (VX14-661-110).

Il Centro FC ha positivamente attivato 4 studi dei 5 in programmazione, nello specifico:

- ✓ VX17-445-102: studio aperto, arruolamento chiuso
- ✓ VX17-445-105: studio aperto, arruolamento non previsto (rollover VX17-445-102)
- ✓ SPX-101-CF-201: studio aperto, arruolamento aperto
- ✓ JBT101-CF-002: studio aperto, arruolamento aperto

La sottomissione, e pertanto l'avvio, del 5° studio è ancora in programma: è momentaneamente in stand-by per decisione dello Sponsor in accordo con il Clinical Trial Network.

---

***U.O.S.D. Centro Malattie Rare***

*Direttore: Dottoressa Maja Di Rocco*

*“Genius-Genetic Innovation To Understand Stroke. NGS per la diagnosi genetica, la terapia e il follow-up multispecialistico dei bambini con stroke”*

**Obiettivi**

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 caratterizzazione genetica e grazie a un approccio multidisciplinare integrato. Ulteriore obiettivo, strettamente connesso a 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**

U.O.C. Genetica Molecolare, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Neurologia, U.O.C. Terapia Fisica e Riabilitazione.

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nell'ambito del progetto è stato innanzitutto studiato lo "Pseudoxanthoma elasticum" (PXE), un disordine genetico molto raro caratterizzato da fibre elastiche frammentate e mineralizzate nello strato intermedio del derma della cute, dell'occhio, del tratto digerente e del sistema cardio-vascolare.

La presentazione clinica include le tipiche lesioni cutanee ed oculari e le vasculopatie multisistemiche. L'età all'esordio varia considerevolmente dall'infanzia all'età avanzata, ma la diagnosi viene solitamente fatta nei giovani adulti a causa della assenza frequente di manifestazioni cutanee e oculari patognomiche nella prima infanzia. Sono stati descritti casi di bambini con PXE che si presentavano con vasculopatie multisistemiche isolate e con infarto cerebrale acuto ad esordio precoce. In alcuni casi la diagnosi può essere ritardata finché non compaiono le tipiche lesioni dermatologiche; L'utilizzo della tecnica di "Next-Generation Sequencing" può condurre ad una diagnosi precoce e ad un follow-up personalizzato; si sottolinea il ruolo cruciale nell'infarto cerebrale acuto idiopatico in ambito pediatrico dei test genetici precoci basati sull'uso di pannelli NGS.

---

*"Gestione e implementazione di registri per malattie rare e conduzione di studi osservazionali per una diagnostica delle malattie rare del metabolismo e altri difetti congeniti"*

**Descrizione**

Gestione e implementazione di registri per malattie rare e conduzione di studi osservazionali per una diagnostica delle malattie rare del metabolismo e altri difetti congeniti.

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

E' continuata la registrazione di nuovo casi di pazienti con malattia rare. Inoltre, utilizzando i dati dei registri nazionali o internazionali l'attività si è focalizzata sullo studio delle mucopolisaccaridosi generando un algoritmo che permetta un metodo di screening veloce per identificazione di neonati con mucopolisaccaridosi, permettendo quindi l'avvio di trattamento specifico.

Studi genetici sono stati fatti su pazienti con osteogenesi imperfetta, e di quelli con displasia spondiloepimetapofisale.

Inoltre è stata descritta l'esperienza italiana con i pazienti con malattia di Pompe.

Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment.

FAM46A mutations are responsible for autosomal recessive osteogenesis imperfect.

International working group identifies need for newborn screening for mucopolysaccharidosis type I but states that existing hurdles must be overcome.

Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy.

Long term substrate reduction therapy with ezetimibe alone or associated with statins in three adult patients with lysosomal acid lipase deficiency.

Management goals for type 1 Gaucher disease An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease.

Mucopolysaccharidoses early diagnostic signs in infants and children.

Novel spondyloepimetaphyseal dysplasia due to UFSP2 gene mutation.

The FOP Connection Registry Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva.

The unusual association between Neuroblastoma and Gaucher Disease Case report and review of the literature.

ABCC6 mutations and early onset stroke: two cases of a typical Pseudoxanthoma Elasticum.

ATP1A3 spectrum disorders A video-documented history of 7 genetically confirmed early onset cases.

---

### **Core Facilities**

*Direttore: Dottor Gino Tripodi*

*"Ottimizzazione delle metodologie citometriche nell'ambito della diagnostica traslazionale"*

### **Obiettivi**

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 cellsorting e di cellimaging 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 Esterne**

Medicina, DIBRIS, Chimica, Farmacia, Università di Genova, Istituto Italiano Tecnologico, Genova, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, CNR di Milano, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - Unità Renale Dipartimento di Medicina

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

1. Il modello murino inducibile per lo studio della GSD1b (Glycogen Storage Disease type 1b) creato da laboratorio di Biologia Molecolare dell'Istituto G. Gaslini per cui nel 2017-2018 la Core Facilities ha fornito supporto (sia tramite citometria tradizionale che con l'utilizzo dell'imaging flow cytometry) nel processo di caratterizzazione è stato riconosciuto valido dalla comunità scientifica (Development and characterization of an inducible mouse model for glycogen storage disease type 1b. Raggi F. et al. J InheritMetabDis. 2018 Jul 2).
2. Nell'ambito della ricerca di checkpointinibitors che possano servire da bersagli nella cura dei tumori, in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università di Genova, è stato caratterizzato un ligando inibitorio di NKp44 (Nidogen-1 is a novel extra cellular ligand for the NKp44 activating receptor. Gaggero S, et al. Oncoimmunology. 2018. doi: 10.1080/2162402X.2018.1470730) che potrebbe rivelarsi di particolare interesse per la clinica (la molecola sta ora seguendo l'iter per il brevetto).
3. La caratterizzazione fenotipica effettuabile in citofluorimetria ha inoltre consentito al Laboratorio di Nefrologia di dimostrare l'effettivo miglioramento che la metodica da loro messa a punto può portare nella purificazione delle vescicole extracellulari.

---

*“Proteomica e Metabolomica applicata alla Medicina di Precisione: metodi innovativi di stratificazione dei pazienti basati sulla correlazione tra Big Data e Clinica”*

### **Obiettivi**

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 espresse 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.

**Collaborazioni Esterne**

Medicina, DIBRIS, Chimica, Farmacia, Università di Genova, Istituto Italiano Tecnologico, Genova, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, CNR di Milano, Humanitas, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - Unità Renale Dipartimento di Medicina

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

Nell'ambito delle collaborazioni attivate i risultati ottenuti hanno principalmente riguardato:

i) **Immuno-oncologia.** a) Abbiamo approfondito gli aspetti relativi ai meccanismi di trasduzione del segnale e alla modulazione dei pathways nei CAR-T diretti contro neuroblastoma, studiando diverse generazioni trattate con differenti citochine. b) È stato caratterizzato il "phenotype switching" delle NK in un modello di microambiente tumorale mettendo in evidenza come queste possano avere proprietà prometastatiche, con ricadute importanti nella terapia cellulare. c) abbiamo identificato la proteina della matrice extracellulare Nidogen-1 (NID1) come un ligando di NKp44, recettore attivante espresso dalle cellule NK attivate, e dimostrato come la molecola solubile regoli la produzione o la citotossicità dell'IFN- $\gamma$  indotta da NKp44. ii) **Reumatologia-Nefrologia.** d) E' stato proposto sulla base di una revisione della letteratura e di dati sperimentali da noi prodotti che l'Annexina A1 tramite NET con modifica post-trascrizionale di citrullinazione sia associato a condizioni autoimmuni, come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico. e) E' in fase di revisione finale lo studio di analisi proteomica comparativa di microvescicole ed esosomi urinari isolati da pazienti con rene midollare a spugna e malattia renale policistica autosomica dominante. g) In fase di scrittura la caratterizzazione dello studio del proteoma e del metaboloma nei pazienti affetti da sindromi auto-infiammatorie sistemiche (SAID).

---

---

**Elenco pubblicazioni scientifiche anno 2018**

---

- 1) Braunstein Hila, Maor Gali, Chicco Gaya, Filocamo Mirella, Zimran Ari, Horowitz Mia. UPR activation and CHOP mediated induction of GBA1 transcription in Gaucher disease. *Blood Cells Molecules and Diseases* 2018; 68: 21-29. IF grezzo: 1.836; IF Ministeriale: 1.2.
- 2) Madeo Annalisa, Garaventa Alberto, Sementa Angela Rita, Suffia Chiara, Di Rocco Maja. The unusual association between Neuroblastoma and Gaucher Disease Case report and review of the literature. *Blood Cells Molecules and Diseases* 2018; 68: 106-108. IF grezzo: 1.836; IF Ministeriale: 2.
- 3) 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 Molecules and Diseases* 2018; 68: 203-208. IF grezzo: 1.836; IF Ministeriale: 1.
- 4) Baldovini C., Sorrentino Stefania, Alves C.A., Piatelli Gianluca, Garaventa Alberto, Morana Giovanni, Nozza Paolo. Congenital Myoepithelial Carcinoma of Soft Tissue Associated With Cystic Myoepithelioma. *International Journal of Surgical Pathology* 2018; 26 (1): 78-83. IF grezzo: 1.188; IF Ministeriale: 2.
- 5) Casciaro Rosaria, Costa Stefano, Dang Patricia, Majo Fabio, Ros Mirco. Lumacaftor/ivacaftor combination therapy for cystic fibrosis A nationwide survey among clinicians. *Clinical Respiratory Journal* 2018; 12 (4): 1767-1768. IF grezzo: 2.211; IF Ministeriale: 1.
- 6) Ugolotti Elisabetta, Di Marco Eddi, Bandettini Roberto, Biassoni Roberto. Genomic characterization of a paediatric MRSA outbreak by next-generation sequencing. *Journal of Hospital Infection* 2018; 98 (2): 155-160. IF grezzo: 3.354; IF Ministeriale: 6.
- 7) Mantick Neal, Bachman Eric, Baujat Genevieve, Brown Matt, Collins Oliver, De Cunto Carmen, Delai Patricia, Eekhoff Marelise, zum Felde Roger, Grogan Donna Roy, Haga Nobuhiko, Hsiao Edward, Kantanie Sharon, Kaplan Frederick, Keen Richard, Milosevic Jelena, Morhart Rolf, Pignolo Robert, Qian Xiaobing, Di Rocco Maja, Scott Christiaan, Sherman Adam, Wallace Marin, Williams Nicky, Zhang Keqin, Bogard Betsy. The FOP Connection Registry Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *BONE* 2018; 109: 285-290. IF grezzo: 4.455; IF Ministeriale: 3.6.
- 8) Di Rocco Maja, Rusmini Marta, Caroli Francesco, Madeo Annalisa, Bertamino Marta, Marre-Brunenghi Giorgio, Ceccherini Isabella. Novel spondyloepimetaphyseal dysplasia due to UFSP2 gene mutation. *Clinical Genetics* 2018; 93 (3): 671-674. IF grezzo: 3.512; IF Ministeriale: 4.
- 9) Li H., Pesce Emanuela, Sheppard D.N., Singh A.K., Pedemonte Nicoletta. Therapeutic approaches to CFTR dysfunction: From discovery to drug development. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018; 17 (2): S14-S21. IF grezzo: 3.858; IF Ministeriale: 6.
- 10) Bossi Simone, Musante Ilaria, Bonfiglio Tommaso, Bonifacino Tiziana, Emionite Laura, Cerminara Maria, Cervetto Chiara, Marcoli Manuela, Bonanno Giambattista, Ravazzolo Roberto, Pittaluga Anna, Puliti Aldamaria. Genetic inactivation of mGlu5

- receptor improves motor coordination in the Grm1crv4 mouse model of SCAR13 ataxia. *Neurobiology of Disease* 2018; 109 (Pt A): 44-53. IF grezzo: 5.227; IF Ministeriale: 6.
- 11) Del Zotto Genny, ANTONINI FRANCESCA, Azzari Irma, Ortolani Claudio, Tripodi Gino, Giacomelli Francesca, Cappato Serena, Moretta Lorenzo, Ravazzolo Roberto, Bocciardi Renata. Peripheral Blood Mononuclear Cell Immunophenotyping in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Patients Evidence for Monocyte DNAM1 Up-regulation. *Cytometry Part B-Clinical Cytometry* 2018; 94 (4): 613-622. IF grezzo: 2.757; IF Ministeriale: 4.
  - 12) Parolini F, Biswas P, Serena M, Sironi F, Muraro V, Guizzardi E, Cazzoletti L, Scrupoli MT, Ugolotti Elisabetta, Biassoni Roberto, Beretta A, Malnati M, Romanelli MG, Zipeto G. Stability and Expression Levels of HLA-C on the Cell Membrane Modulate HIV-1 Infectivity. *Journal of Virology* 2018; 92 (1): e01711-17. IF grezzo: 4.368; IF Ministeriale: 4.8.
  - 13) Di Lascio Simona, Benfante Roberta, DI ZANNI ELEONORA, Cardani Silvia, Adamo Annalisa, Fornasari Diego, Ceccherini Isabella, Bachetti Tiziana. Structural and functional differences in PHOX2B frameshift mutations underlie isolated or syndromic congenital central hypoventilation syndrome. *Human Mutation* 2018; 39 (2): 219-236. IF grezzo: 5.359; IF Ministeriale: 6.
  - 14) Ravazzolo Roberto, Cappato Serena, Bocciardi Renata. Hints on transcriptional control of essential players in heterotopic ossification of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *BONE* 2018; 109: 187-191. IF grezzo: 4.455; IF Ministeriale: 6.
  - 15) Tomati Valeria, Pesce Emanuela, Caci Emanuela, Sondo Elvira, Scudieri Paolo, Marini Monica, Amato Felice, Castaldo Giuseppe, Ravazzolo Roberto, Galiotta J.L.V., Pedemonte Nicoletta. High-throughput screening identifies FAU protein as a regulator of mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel. *Journal of Biological Chemistry* 2018; 293 (4): 1203-1217. IF grezzo: 4.011; IF Ministeriale: 6.
  - 16) Liessi Nara, Cichero Elena, Pesce Emanuela, Arkel Maria, Salis Annalisa, Tomati Valeria, Paccagnella Matteo, Damonte Gianluca, Tasso Bruno, Galiotta Luis Juan V, Pedemonte Nicoletta, Fossa Paola, Millo Enrico. Synthesis and biological evaluation of novel thiazole- VX-809 hybrid derivatives as F508del correctors by QSAR-based filtering tools. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2018; 144: 179-200. IF grezzo: 4.816; IF Ministeriale: 6.
  - 17) Delfino Emanuele, Fucile Carmen, Del Bono Valerio, Marchese Anna, Marini Valeria, Coppo Erika, Casciaro Rosaria, Minicucci Laura, Giacobbe Daniele Roberto, Martelli Antonietta, Viscoli Claudio, Mattioli Francesca. Pharmacokinetics of high-dose extended-infusion meropenem during pulmonary exacerbation in adult cystic fibrosis patients A case series. *New Microbiologica* 2018; 41 (1): 47-51. IF grezzo: 1.412; IF Ministeriale: 0.8.
  - 18) Rusnati Marco, Sala Davide, Orro Alessandro, Bugatti Antonella, Trombetti Gabriele, Cichero Elena, Urbinati Chiara, Di Somma Margherita, Millo Enrico, Galiotta Luis Juan V, Milanesi Luciano, Fossa Paola, D'Ursi Pasqualina. Speeding up the identification of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-targeted drugs An approach based on bioinformatics strategies and surface plasmon resonance. *Molecules* 2018; 23 (1). IF grezzo: 3.098; IF Ministeriale: 2.4.



- 19) Doyard Mathilde, Bacrot Sverine, Huber Cline, Di Rocco Maja, Goldenberg Alice, Aglan Mona S., Brunelle Perrine, Temtamy Samia, Michot Caroline, Otaify Ghada A., Haudry Coralie, Castanet Mireille, Leroux Julien, Bonnefont Jean Paul, Munnich Arnold, Baujat Genevieve, Lapunzina Pablo, Monnot Sophie, Ruiz-Perez Victor L., Cormier-Daire Valerie. FAM46A mutations are responsible for autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics* 2018; 55 (4): 278-284. IF grezzo: 5.751; IF Ministeriale: 3.6.
- 20) Di Rocco Maja, Pisciotta Livia, Madeo Annalisa, Bertamino Marta, Bertolini Stefano. Long term substrate reduction therapy with ezetimibe alone or associated with statins in three adult patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13 (1): 24. IF grezzo: 3.607; IF Ministeriale: 4.
- 21) Gainotti S, Torreri P, Wang CM, Reihls R, Mueller H, Heslop E, Roos M, Badowska DM, de Paulis F, Kodra Y, Carta C, Martin EL, Miller VR, Filocamo M, Mora M, Thompson M, Rubinstein Y, Posada de la Paz M, Monaco L, Lochmüller H, Taruscio D. The RD-Connect Registry & Biobank Finder A tool for sharing aggregated data and metadata among rare disease researchers. *European Journal of Human Genetics* 2018; 26 (5): 631-643. IF grezzo: 3.636; IF Ministeriale: 2.4.
- 22) Parini Rossella, De Lorenzo Paola, Dardis Andrea, Burlina Alberto, Cassio Alessandra, Cavarzere Paolo, Concolino Daniela, Della Casa Roberto, Deodato Federica, Donati Maria Alice, Fiumara Agata, Gasperini Serena, Menni Francesca, Pagliardini Veronica, Sacchini Michele, Spada Marco, Taurisano Roberta, Valsecchi Maria Grazia, Di Rocco Maja, Bembi Bruno. Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13 (1): 32. IF grezzo: 3.607; IF Ministeriale: 2.4.
- 23) Hernando Elsa, Capurro Valeria, Cossu Claudia, Fiore Michele, Garcia-Valverde Maria, Soto-Cerrato Vanessa, Pérez-Tomás Ricardo, Moran Oscar, Zegarra Moran Olga, Quesada Roberto. Small molecule anionophores promote transmembrane anion permeation matching CFTR activity. *Scientific Reports* 2018; 8 (1): 2608. IF grezzo: 4.122; IF Ministeriale: 4.8.
- 24) Tassano Elisa, Uccella S., Giacomini T., Severino Mariasavina, Siri L., Gherzi M., Celle ME., Porta S., Gimelli G., Ronchetto Patrizia. 3q29 microduplication syndrome: Description of two new cases and delineation of the minimal critical region.. *European Journal of Medical Genetics* 2018; 61(8): 428-433. IF grezzo: 2.004; IF Ministeriale: 2.
- 25) Depuydt Pauline, Boeva Valentina, Hocking Toby D, Cannoodt Robrecht, Ambros Inge M, Ambros Peter F, Asgharzadeh Shahab, Attiyeh Edward F, Combaret Valerie, Defferrari Raffaella, Fischer Matthias, Hero Barbara, Hogarty Michael D, Irwin Meredith S, Koster Jan, Kreissman Susan, Ladenstein Ruth, Lapouble Eve, Laureys Genevieve, London Wendy B, Mazzocco Katia, Nakagawara Akira, Noguera Rosa, Ohira Miki, Park Julie R, Pötschger Ulrike, Theissen Jessica, Tonini Gian Paolo, Valteau-Couanet Dominique, Varesio Luigi, Versteeg Rogier, Speleman Frank, Maris John M, Schleiermacher Gudrun, De Preter Katleen. Genomic Amplifications and Distal 6q Loss Novel Markers for Poor Survival in High-risk Neuroblastoma Patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2018; 110 (10): 1084-1093. IF grezzo: 11.238; IF Ministeriale: 11.238.
- 26) Ranieri C., Di Tommaso S., Loconte D.C., Grossi V., Sanese P., Bagnulo R., Susca F.C., Forte G., Peserico A., De Luisi A., Bartuli A., Selicorni A., Melis D., Lerone Margherita,

- Praticò A.D., Abbadessa G., Yu Y., Schwartz B., Ruggieri M., Simone C., Resta N. In vitro efficacy of ARQ 092, an allosteric AKT inhibitor, on primary fibroblast cells derived from patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Neurogenetics* 2018; 19 (2): 77-91. IF grezzo: 3.09; IF Ministeriale: 2.4.
- 27) Cappato Serena, Giacomelli Francesca, Ravazzolo R., Bocciardi Renata. The horizon of a therapy for rare genetic diseases A "druggable" future for fibrodysplasia ossificans progressiva. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19 (4). IF grezzo: 3.687; IF Ministeriale: 6.
- 28) Van Gijn Marielle E., Ceccherini Isabella, Shinar Yael, Carbo Ellen C., Slofstra Mariska, Arostegui Juan I., Sarrabay Guillaume, Rowczenio Dorota, Omoymnl Ebun, Balci-Peynircioglu Banu, Hoffman Hal M., Milhavet Florian, Swertz Morris A., Touitou Isabelle. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *Journal of Medical Genetics* 2018; 55 (8): 530-537. IF grezzo: 5.751; IF Ministeriale: 3.
- 29) Bellesso Stefania, Salvalaio Marika, Lualdi Susanna, Tognon Elisa, Costa Roberto, Braghetta Paola, Giraud Chiara, Stramare Roberto, Rigon Laura, Filocamo Mirella, Tomanin Rosella, Moro Enrico. FGF signaling deregulation is associated with early developmental skeletal defects in animal models for mucopolysaccharidosis type II (MPSII). *Human Molecular Genetics* 2018; 27 (13): 2262-2275. IF grezzo: 4.902; IF Ministeriale: 4.8.
- 30) Sondo Elvira, Falchi Federico, Caci Emanuela, Ferrera Loretta, Giacomini Elisa, Pesce Emanuela, Tomati Valeria, Mandrup Bertozzi Sine, Goldoni Luca, Armirotti Andrea, Ravazzolo Roberto, Cavalli Andrea, Pedemonte Nicoletta. Pharmacological Inhibition of the Ubiquitin Ligase RNF5 Rescues F508del-CFTR in Cystic Fibrosis Airway Epithelia. *Cell Chemical Biology* 2018; 25 (7): 891-905.e8. IF grezzo: 5.592; IF Ministeriale: 6.
- 31) Berbegall Ana P., Bogen Dominik, Beiske Klaus, Bown Nick, Combaret Valerie, Defferrari Raffaella, Jeison Marta, Mazzocco Katia, Varesio Luigi, Vicha Ales, Ash Shifra, Castel Victoria, Coze Carole, Ladenstein Ruth, Owens Cormac, Papadakis Vassilios, Ruud Ellen, Amann Gabriele, Sementa Angela Rita, Navarro Samuel, Ambros Peter F., Noguera Rosa, Ambros Inge M.. Heterogeneous MYCN amplification in neuroblastoma A SIOP Europe Neuroblastoma Study. *British Journal of Cancer* 2018; 118 (11): 1502-1512. IF grezzo: 5.922; IF Ministeriale: 4.8.
- 32) Deng Maximilian Y, Sill Martin, Chiang Jason, Schittenhelm Jens, Ebinger Martin, Schuhmann Martin U, Monoranu Camelia-Maria, Milde Till, Wittmann Andrea, Hartmann Christian, Sommer Clemens, Paulus Werner, Gärtner Jutta, Brück Wolfgang, Rüdiger Thomas, Leipold Alfred, Jaunmuktane Zane, Brandner Sebastian, Giangaspero Felice, Nozza Paolo, Mora Jaume, Morales la Madrid Andres, Cruz Martinez Ofelia, Hansford Jordan R, Pietsch Torsten, Tietze Anna, Hernàiz-Driever Pablo, Stoler Iris, Capper David, Korshunov Andrey, Ellison David W, von Deimling Andreas, Pfister Stefan M, Sahm Felix, Jones David T W. Molecularly defined diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) comprises two subgroups with distinct clinical and genetic features. *ACTA Neuropathologica* 2018; 136 (2): 239-253. IF grezzo: 15.876; IF Ministeriale: 9.526.
- 33) Tylki-Szymànska Anna, De Meirleir Linda, Di Rocco Maja, Fathalla Waseem M., Guffon Nathalie, Lampe Christina, Lund Allan M., Parini Rossella, Wijburg Frits A., Zeman Jiri, Scarpa Maurizio. Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for

- mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment. *Acta paediatrica* 2018; 107 (8): 1402-1408. IF grezzo: 2.58; IF Ministeriale: 3.6.
- 34) Quintarelli Concetta, Orlando Domenico, Boffa Iolanda, Guercio Marika, Polito Vinicia Assunta, Petretto Andrea, Lavarello Chiara, Sinibaldi Matilde, Weber Gerrit, Del Bufalo Francesca, Giorda Ezio, Scarsella Marco, Petrini Stefania, Pagliara Daria, Locatelli Franco, De Angelis Biagio, Caruana Ignazio. Choice of costimulatory domains and of cytokines determines CAR T-cell activity in neuroblastoma. *Oncolmunology* 2018; 7 (6). IF grezzo: 5.503; IF Ministeriale: 4.8.
- 35) Frati Giacomo, Luciani Marco, Meneghini Vasco, De Cicco Silvia, Blomqvist Maria, Grossi Serena Maria, Filocamo Mirella, Morena Francesco, Menegon Andrea, Martino Sabata, Gritti Angela. Human iPSC-based models highlight defective glial and neuronal differentiation from neural progenitor cells in metachromatic leukodystrophy. *Cell Death & Disease* 2018; 9 (6). IF grezzo: 5.638; IF Ministeriale: 4.8.
- 36) Mattinzoli Deborah, Ikehata Masami, Tsugawa Koji, Alfieri Carlo M, Dongiovanni Paola, Trombetta Elena, Valenti Luca, Puliti Aldamaria, Lazzari Lorenza, Messa Piergiorgio. FGF23 and Fetuin-A Interaction in the Liver and in the Circulation. *International Journal of Biological Sciences* 2018; 14 (6): 586-598. IF grezzo: 4.057; IF Ministeriale: 3.6.
- 37) Capaia M., Granata I., Guarracino M., Petretto Andrea, Inglese Elvira, Cattrini C., Ferrari N., Boccardo F., Barboro P. A hnRNP K<sup>-</sup>AR-Related -related signature reflects progression toward castration-resistant prostate cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19 (7): E1920. IF grezzo: 3.687; IF Ministeriale: 4.8.
- 38) Raggi Federica, Pissavino Anna Livia, Resaz Roberta, Segalerba Daniela, Puglisi Andrea, Vanni Cristina, ANTONINI FRANCESCA, Del Zotto Genny, Gamberucci Alessandra, Marcolongo Paola, Bosco Maria Carla, Grillo Federica, Mastracci Luca, Eva Alessandra. Development and characterization of an inducible mouse model for glycogen storage disease type Ib. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2018; 41 (6): 1015-1025. IF grezzo: 4.092; IF Ministeriale: 6.
- 39) Esposito M.R., Binatti A., Pantile M., Coppe A., Mazzocco Katia, Longo L., Capasso M., Lasorsa V.A., Luksch R., Bortoluzzi S., Tonini G.P.. Somatic mutations in specific and connected subpathways are associated with short neuroblastoma patients' survival and indicate proteins targetable at onset of disease. *International Journal of Cancer* 2018; 143 (10): 2525-2536. IF grezzo: 7.36; IF Ministeriale: 3.6.
- 40) Cardani Silvia, Di Lascio Simona, Belperio Debora, Di Biase Erika, Ceccherini Isabella, Benfante Roberta, Fornasari Diego. Desogestrel down-regulates PHOX2B and its target genes in progesterone responsive neuroblastoma cells. *Experimental Cell Research* 2018; 370 (2): 671-679. IF grezzo: 3.309; IF Ministeriale: 2.4.
- 41) Cossu Claudia, Fiore Michele, Baroni Debora, Capurro Valeria, Caci Emanuela, Garcia-Valverde Maria, Quesada Roberto, Moran Oscar. Anion-Transport Mechanism of a Triazole-Bearing Derivative of Prodigiosine A Candidate for Cystic Fibrosis Therapy. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 9: 852. IF grezzo: 3.831; IF Ministeriale: 4.8.
- 42) Parini R., Broomfield A., Cleary M.A., De Meirleir L., Di Rocco Maja, Fathalla W.M., Guffon N., Lampe C., Lund A.M., Scarpa M., Tyłki-Szymańska A., Zeman J.. International working group identifies need for newborn screening for mucopolysaccharidosis type I but states that existing hurdles must be overcome. *ACTA Paediatrica* 2018; 107 (12): 2059-2065. IF grezzo: 2.58; IF Ministeriale: 1.8.

- 43) Castellani Carlo, Boner Attilio L. Aquagenic wrinkling and cystic fibrosis carriership A dubious relationship. *European Journal of Internal Medicine* 2018; 57: e43. IF grezzo: 3.282; IF Ministeriale: 3.
- 44) Vergassola Matteo, Olivero Guendalina, Cisani Francesca, Usai Cesare, Bossi Simone, PULITI Aldamaria, Pittaluga Anna. Presynaptic mGlu1 Receptors Control GABA<sub>B</sub> Receptors in an Antagonist-Like Manner in Mouse Cortical GABAergic and Glutamatergic Nerve Endings. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2018; 11. IF grezzo: 3.902; IF Ministeriale: 3.6.
- 45) Gianotti Ambra, Delpiano Livia, Caci Emanuela. In vitro Methods for the Development and Analysis of Human Primary Airway Epithelia. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 9: 1176. IF grezzo: 3.831; IF Ministeriale: 6.
- 46) Haque A K M Ashiqul, Dewerth Alexander, Antony Justin S, Riethmüller Joachim, Schweizer Georg R, Weinmann Petra, Latifi Ngadhnjim, Yasar Hanzey, Pedemonte Nicoletta, Sondo Elvira, Weidensee Brian, Ralhan Anjali, Laval Julie, Schlegel Patrick, Seitz Christian, Loretz Brigitta, Lehr Claus-Michael, Handgretinger Rupert, Kormann Michael S D. Chemically modified hCFTR mRNAs recuperate lung function in a mouse model of cystic fibrosis. *Scientific Reports* 2018; 8 (1): 16776. IF grezzo: 4.122; IF Ministeriale: 4.8.
- 47) Filocamo Mirella, Tomanin Rosella, Bertola Francesca, Morrone Amelia. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses what a paediatrician must know. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44 (Suppl 2): 129. IF grezzo: 1.776; IF Ministeriale: 4.
- 48) Galimberti Cinzia, Madeo Annalisa, Di Rocco Maja, Fiumara Agata. Mucopolysaccharidoses early diagnostic signs in infants and children. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44 (Suppl 2): 133. IF grezzo: 1.776; IF Ministeriale: 3.2.
- 49) Furlan F., Rovelli A., Rigoldi M., Filocamo Mirella, Tappino Barbara Anna, Friday D., Gasperini S., Mariani S., Izzi C., Bondioni M.P., Gellera C., Venerando A., Villa N., Del Carmen Rodriguez Perez M., Pavan F., Biondi A., Parini R.. A new case report of severe mucopolysaccharidosis type VII: diagnosis, treatment with haematopoietic cell transplantation and prenatal diagnosis in a second pregnancy. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44 (Suppl 2): 128. IF grezzo: 1.776; IF Ministeriale: 3.2.
- 50) Parodi Monica, Raggi Federica, Cangelosi Davide, Manzini Claudia, Balsamo Mirna, Blengio Fabiola, Eva Alessandra, Varesio Luigi, Pietra G., Moretta L., Mingari M.C., Vitale M., Bosco Maria Carla. Hypoxia Modifies the Transcriptome of Human NK Cells, Modulates Their Immunoregulatory Profile, and Influences NK Cell Subset Migration. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 2358. IF grezzo: 5.511; IF Ministeriale: 6.
- 51) Tassano Elisa, Uccella S., Giacomini T., Severino Mariasavina, Fiorio Patrizia, Gimelli G., Ronchetto Patrizia. Clinical and Molecular Characterization of Two Patients with CNTN6 Copy Number Variations. *Cytogenetic and Genome Research* 2018; 156 (3): 144-149. IF grezzo: 1.587; IF Ministeriale: 1.
- 52) Masciadri Maura, Ficcadenti Anna, Milani Donatella, Cogliati Francesca, Divizia Maria Teresa, Larizza Lidia, Russo Silvia. Recurrence and Familial Inheritance of Intronic NIPBL Pathogenic Variant Associated With Mild CdLS. *Frontiers in Neurology* 2018; 9: 967. IF grezzo: 3.508; IF Ministeriale: 3.6.
- 53) Terlizzi V., Lucarelli M., Salvatore D., Angioni A., Bisogno A., Braggion C., Buzzetti R., Carnovale V., Casciaro Rosaria, Castaldo G., Cirilli N., Collura M., Colombo C., Di Lullo A.M., Elce A., Lucidi V., Madarena E., Padoan R., Quattrucci S., Raia V., Seia M.,

- Termini L., Zarrilli F.. Clinical expression of cystic fibrosis in a large cohort of Italian siblings. *BMC Pulmonary Medicine* 2018; 18 (1): 196. IF grezzo: 2.721; IF Ministeriale: 2.4.
- 54) Pesce Emanuela, Sondo Elvira, Ferrera Loretta, Tomati Valeria, Caci Emanuela, Scudieri Paolo, Musante Ilaria, Renda Mario, Baatallah Nesrine, Servel Nathalie, Hinzpeter Alexandre, di Bernardo Diego, Pedemonte Nicoletta, Galiotta L.J.V. The Autophagy Inhibitor Spautin-1 Antagonizes Rescue of Mutant CFTR Through an Autophagy-Independent and USP13-Mediated Mechanism. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 9: 1464. IF grezzo: 3.831; IF Ministeriale: 6.

## Linea di ricerca 2

### Scienze Pediatriche, Chirurgia e Neonatologia

---

#### Coordinatori

Professor Mohamad Maghnie, Dottor Gian Marco Ghiggeri

#### Descrizione del progetto

La multidisciplinarietà caratterizza questa linea di ricerca. Il punto di forza è la ricchezza clinica dell'Istituto, la disponibilità di risorse sperimentali e laboratoristiche. La disponibilità di un elevato numero di pazienti offre la possibilità di valutare in maniera approfondita nuove tecniche di trattamento e gestione dei pazienti affetti dalle diverse patologie pediatriche trattate, anche altamente complesse e rare.

Patologie pediatriche come quelle legate all'alta prematurità, alle anomalie congenite a carico di organi, arti, o processi metabolici, rappresentano un'emergenza sociale verso le quali si rende necessario orientare un'approfondita ricerca clinica, alla luce delle nuove conoscenze generate a livello internazionale e dei progressi tecnologici. In quest'ottica, l'IGG, in quanto IRCCS nell'area materno-infantile, ha la possibilità, grazie all'alta specializzazione, alla multidisciplinarietà e all'ampio bacino d'utenza, di raccogliere ed analizzare un'elevata quantità di dati clinici su diverse patologie pediatriche (anche rare), col fine ultimo di implementare i protocolli terapeutici, sperimentare nuove terapie e nuovi approcci di intervento e, conseguentemente, di migliorare l'assistenza clinica e qualità della vita dei pazienti.

Le grandi aree oggetto di indagine sono le malattie ad alto impatto clinico e sociale, dove la disponibilità di tecnologie innovative nel campo della genetica molecolare, della proteomica, dell'imaging e della robotica ha un elevato potenziale applicativo. Si affrontano i temi riguardanti la caratterizzazione genetica di malattie importanti come l'iper-insulinismo congenito dell'infanzia e il diabete neonatale, e si propongono percorsi atti a definire le basi immunologiche di malattie polmonari ed infiammatorie (rene, intestino).

Altra area di indagine è la gestione dell'alta prematurità e delle relative complicanze, nonché l'implementazione dei metodi di indagine e trattamento delle malformazioni renali, cardiache, toraciche e delle vie aeree, gastrointestinali e urologiche attraverso tecniche innovative.

#### Obiettivi

Messa a punto di test diagnostici per patologie a base genetica e di metodi di analisi/monitoraggio/gestione delle complicanze da alta prematurità, per indirizzare la terapia.

Sviluppo di nuovi approcci di intervento su patologie malformative, con tecniche chirurgiche e riabilitative innovative e mini-invasive.

---

## Attività 2018

---

### **U.O.C. Clinica Pediatrica e Endocrinologia**

*Direttore: Professor Mohamad Maghnie*

*“Next Generation Sequencing nell'ipopituitarismo congenito con difetti linea mediana”*

#### **Obiettivi**

Scoprire nuovi geni coinvolti nello sviluppo precoce della regione ipotalamo-ipofisi

Ottenere una definizione genetica 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

#### **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.

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Genetica Medica, U.O.C. Genetica Umana

#### **Collaborazioni Esterne**

Istituto Italiano di Tecnologia, Genova, Clinical Research Fellow in Paediatric Endocrinology, Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Mediante WES con tecnologia Ion Torrent sono stati analizzati 26 individui appartenenti ad 8 famiglie. Per 3 famiglie, è stata individuata una variante di possibile significato patogenetico (il risultato del WES è stato confermato dalla validazione con il metodo Sanger). Per altre 2 famiglie è in programma l'analisi ACGH e/o sequenziamento via Sanger di altri componenti dell'albero genealogico per definire l'ereditarietà del difetto genetico evidenziato. Sono ancora in corso l'analisi bioinformatica dei dati di WES e la validazione con metodo Sanger delle varianti selezionate per le restanti 3 famiglie. La classificazione fenotipica neuroradiologica ha permesso di individuare tre fenotipi con duplicità del peduncolo ipotalamo-ipofisario attualmente in studio anche presso Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry di Londra. In uno di questi soggetti con duplicazione del peduncolo e deficit di ormone della crescita si è osservata una delezione familiare a carico del gene ROBO1 nel probando e nel padre del probando; il fenotipo

neuroradiologico paterno si limita a ectopia neuroipofisaria e ipoplasia ipofisaria, in assenza di difetti endocrini ipofisari ( J Pediatr Endocrinol Metab. 2019 Jan 28;32(1):95-99).

---

*“Outcome neurocognitivo e neuroradiologico in bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC)”*

### **Obiettivi**

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.

### **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 il maggio 2012. E' previsto un arruolamento di 52 pazienti tutti in regolare follow up presso il nostro Centro.

### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neuroradiologia, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Statistica, U.O.S.D. Psicologia

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Sono stati arruolati nello studio 41 bambini con IC permanente e transitorio seguiti presso il nostro Centro di Endocrinologia Pediatrica. Ventisette bambini hanno completato lo studio, il 100% di loro ha effettuato una valutazione psicodiagnostica e il 90% ha eseguito anche la risonanza magnetica nucleare con tecnologia 3 Tesla.

I risultati sono finora preliminari nell'attesa di una ulteriore elaborazione da parte di psicologi e neuroradiologi. La gran parte dei bambini arruolati nello studio ha raggiunto un livello normale di quoziente intellettivo (QI), ma la valutazione psicologica ha evidenziato un gran numero di bambini con deficit di attenzione e memoria.

I risultati attesi di questo studio sono rappresentati dalla valutazione del QI e dai possibili deficit di attenzione e memoria in relazione all'età della diagnosi, l'eziologia dell'ipotiroidismo, l'età di inizio della terapia e il dosaggio della terapia stessa.

Vorremmo anche verificare se possa esservi una correlazione tra severità dell'ipotiroidismo congenito, outcome cognitivo, eventuali deficit di attenzione e memoria, ed eventuali danni cerebrali.

---

*“Ricerca dei difetti genetici causativi dell'iperinsulinismo congenito dell'infanzia”*

### **Obiettivi**

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.

### **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 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.

### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Genetica Medica, U.O.S.D. Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche, 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

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nell'anno 2018 sono stati identificati presso la UOC Clinica Pediatrica e Endocrinologia tre pazienti con sospetto fenotipo clinico compatibile con iper-insulinismo congenito dell'infanzia (CHI). Previo consenso informato, il DNA è stato estratto da sangue intero in EDTA. Le regioni codificanti e i siti di splicing dei geni ABCC8, KCNJ11, GCK e INS sono state amplificate mediante PCR e gli ampliconi ottenuti sono stati purificati e successivamente sequenziati mediante Sanger.

Non è stata rilevata, in nessuno dei tre pazienti, alcuna variante patogenetica compatibile con la diagnosi clinica di CHI.

---

*“Valutazione morfologica e funzionale del sistema nervoso centrale nella sindrome di Silver-Russell (SRS)”*

### **Obiettivi**

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

### **Descrizione**

La sindrome di Silver Russell (SRS) è 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 mioclono-distonia 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).

### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neuroradiologia, U.O.S.D. Psicologia

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

### **Valutazione cognitiva**

I risultati della valutazione cognitiva eseguiti su 31 soggetti hanno mostrato un QI medio di 86,5±17; un indice di comprensione verbale medio (ICV) di 89,2± 15, un indice di ragionamento percettivo (IRP) medio di 85,8 ± 16,7, indice di memoria di lavoro (IML) di 91,3±18; indice di velocità di elaborazione di 93.2±19.3 con valori significativamente maggiori di QI, ICV, IRP nel gruppo 11p15 rispetto al gruppo UPD7 nella fascia di età compresa tra i 6-16.11 anni. L'unico paziente al momento valutato con duplicazione11p15 presenta un ritardo cognitivo, in accordo con quanto riportato in letteratura.

### **Valutazione Neuroradiologica**

I risultati di valutazione RMN 3T hanno mostrato:

- l'assenza di anomalie morfologiche maggiori in soggetti SRS

Lo studio di volumetria ha mostrato:

- un volume di sostanza grigia inferiore nei pazienti SRS rispetto ai controlli sani in corrispondenza delle regioni fronto-basali e temporale bilaterali (dato corretto per total intracranial volume);
  - non è stata riscontrata differenza significativa di volumi di grigia tra i due gruppi molecolari;
  - nessuna differenza di volume di sostanza bianca nei pazienti rispetto ai controlli.
-

*“Valutazione clinica e nuovi percorsi diagnostici e terapeutici nelle endocrinopatie dell'infanzia e dell'adolescenza”*

**Descrizione**

Descrizione e valutazione clinica e nuovi percorsi diagnostici e terapeutici nelle endocrinopatie dell'infanzia e dell'adolescenza.

**Collaborazioni Interne**

Department of Pediatric Hematology-Oncology and Bone Marrow Transplantation; Neonatal Intensive Care Unit, and Central Laboratory of Analyses Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy

**Collaborazioni Esterne**

Pediatric Bone Densitometry Service and Laboratory of Pediatric Endocrinology, IRCCS San Raffaele Institute, Milano

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Durante l'anno 2018 sono state ampliate le corti affette da patologia di crescita (neonati pretermine –n=81–, pazienti neuroncologici puberi e prepuberi –n=38– pazienti con GHD in età di transizione –n=30–) e di pubertà (adolescenti femmine con storia di patologia tumorale centrale e periferica –n=27).

---

***U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva***

*Direttore: Dottor Arrigo Barabino/Dottor Paolo Gandullia*

*“Decorso e terapia delle pouchiti”*

**Obiettivi**

Stendere un protocollo condiviso a livello italiano sull'ottimizzazione della terapia delle pouchiti.

**Descrizione**

Nei bambini operati di ileo-ano-anastomosi con pouch per colite ulcerosa refrattaria.

**Collaborazioni Interne**

Chirurgia pediatrica (Prof. G. Mattioli); Radiologia (Dr Magnano)

**Collaborazioni Esterne**

Università di Messina (Prof C. Romano) come coordinatore e altri Centri SIGENP aderenti

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Trattandosi di studio multicentrico, il lavoro è ancora in corso di elaborazione dati: incidenza di pouchite, eventuale identificazione fattori predisponenti, eventuali nuove strategie di gestione.

E' in corso di valutazione da parte dei rewers questo studio riferito alla nostra singola esperienza.

---

*“Decorso e terapia medico-chirurgica della malattia di Crohn perineale complessa”*

**Obiettivi**

Ottimizzare il trattamento medico e chirurgico della malattia perianale complessa.

---

**Descrizione**

Decorso e terapia medico-chirurgica della malattia di Crohn perineale complessa.

**Collaborazioni Interne**

Chirurgia Pediatrica

**Collaborazioni Esterne**

Ospedale Necker, Parigi, altri centri Italiani SIGENP aderenti

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

In attesa di approvazione comitato etico, lo studio deve ancora partire (al momento 3 centri aderenti).

---

*“Nuova tecnica terapeutica nella sindrome dell'intestino corto con teduglutide”*

**Obiettivi**

Valutare l'efficacia del trattamento con teduglutide nella sindrome dell'intestino corto.

**Descrizione**

Descrizione e valutazione clinica del trattamento con teduglutide nella sindrome dell'intestino corto con teduglutide.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Chirurgia Pediatrica

**Collaborazioni Esterne**

Centri di Gastroenterologia italiani, SIGENP (Giovanni XXIII, BG; Meyer, FI; Bambin Gesù, RM; Regina Margherita, TI; Burlo Garofalo, TS; Federico II, NA; Centri di Gastroenterologia europei nell'ambito dell'ESPGHAN

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

E' stato acquisito l'approvazione dell'AIFA come uso compassionevole del farmaco ed acquisito il consenso informato dai genitori.

---

*“Nuove tecniche terapeutiche nel trattamento della pseudo-ostruzione intestinale cronica benigna neurogena con la stimolazione elettrica intestinale”*

**Obiettivi**

Nuovi metodi endoscopici o chirurgici che coinvolgono l'impianto di device per fornire la stimolazione elettrica sulla muscolatura gastrointestinale.

**Descrizione**

Descrizione e studio applicativo della stimolazione intestinale elettrica nel trattamento della pseudo-ostruzione intestinale cronica benigna su base neurogena.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Chirurgia Pediatrica

**Collaborazioni Esterne**

Istituto Italiano di tecnologia, dott.ssa Michela Chiappalone, Prof. Jiande Chen, Motility center of Galveston University, TX, USA

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

In attesa dell'approvazione del Comitato di Etica.

---

*“Registri Nazionali SIGENP di MICI e insufficienza intestinale cronica benigna”*

### **Obiettivi**

Garantire un sistema attivo di raccolta sistematica di dati clinici da registrare e caratterizzare tutti i casi di bambini con insufficienza intestinale cronica benigna (IF) e malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) per la prevenzione, diagnosi, trattamento e riabilitazione, piano delle cure, verifica della qualità delle cure, valutazione assistenziale e ricerca in ambito clinico, biomedico ed epidemiologico.

### **Descrizione**

Registri Nazionali SIGENP di MICI e insufficienza intestinale cronica benigna.

### **Collaborazioni Interne**

Centro nutrizionale, Chirurgia, Radiologia, Cardiologia, Centro trombosi, Assistenti socio sanitarie, Psicologia

### **Collaborazioni Esterne**

Centri di Gastroenterologia italiani, SIGENP (Giovanni XXIII, BG; Meyer, FI; Bambin Gesù, RM; Università la Sapienza, RM; Regina Margherita, TI; Burlo Garofalo, TS; Federico II, NA; Centri di Gastroenterologia europei nell'ambito dell'ESPGHAN

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

In collaborazione con SIGENP ed ESPEN, abbiamo raccolto dati da inserire nei registri di pazienti in nutrizione parenterale ed enterale e di pazienti con MICI.

---

*“Studio delle basi genetiche delle MICI ad esordio precoce (sotto i 6 anni di vita)”*

### **Obiettivi**

Correlare il genotipo con il fenotipo delle MICI ad esordio precoce.

### **Descrizione**

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.

### **Collaborazioni Esterne**

Burlo Garofolo, Trieste e Sickkids di Toronto

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

Conferma delle diagnosi genetica di pazienti con MICI ad esordio precoce (VEO) e identificare tra essi quelli con difetti immunologici primitivi (VEO monogeniche).

---

*“Studio Remicade PIB4003”*

### **Obiettivi**

Valutare l'efficacia del trattamento con Remicade a lungo termine (durata studio 20 anni) nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali.

---

**Descrizione**

Studio multicentrico, internazionale osservazionale, prospettico su pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa osservati a lungo termine (20 anni) con o senza terapia biologica.

**Collaborazioni Esterne**

Centri Italiani e Internazionali (Europa, Canada, America)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Dati parziali di follow up, considerando che si tratta di uno studio a lungo termine delle MICI ad esordio pediatrico.

---

*“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”*

**Obiettivi**

Valutare l'efficacia della Talidomide nei bambini con Malattia di Crohn.

**Descrizione**

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”.

**Collaborazioni Interne**

Chirurgia Pediatrica

**Collaborazioni Esterne**

Burlo Garofalo, Trieste come coordinatore con altri Centri Italiani Aderenti

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Sono stati reclutati circa 15 pazienti e sono stati monitorati gli effetti della terapia nonché gli effetti collaterali.

---

*“Uso dell'Infliximab nelle MICI ad esordio precoce”*

**Obiettivi**

Efficacia e sicurezza.

**Descrizione**

Uso dell'Infliximab nelle MICI ad esordio precoce.

**Collaborazioni Esterne**

Burlo Garofalo, Trieste

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

I risultati sono stati sottomessi alla rivista “United European Gastroenterology Journal” con il lavoro: "Efficacy and safety of infliximab in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: a national comparative retrospective study."

---

*“Valutazione clinica e nuovi approcci terapeutici nelle patologie di interesse gastroenterologico dell'infanzia e dell'adolescenza”*

**Obiettivi**

Migliorare i mezzi diagnostici per il trattamento di bambini con problemi di motilità gastrointestinale: la manometria antroduodenale.

**Descrizione**

Descrizione e valutazione clinica di nuovi approcci terapeutici nelle patologie di interesse gastroenterologico dell'infanzia e dell'adolescenza.

**Collaborazioni Interne**

Pediatric Surgery

**Collaborazioni Esterne**

Rosanna Cogliandro, Sant'Orsola Hospital, Bologna, Patrizia Zentilin, University of Genoa

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

E' stato effettuato il training sulla gestione del manometro, il posizionamento radiologico della sonda e l'interpretazione del tracciato sia nella fase preprandiale sia in quella postprandiale.

---

***U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene***

*Direttore: Dottor Gian Marco Ghiggeri*

*“Meccanismi di formazioni di autoanticorpi nelle autoimmunità e loro rilevanza clinica”*

**Obiettivi**

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.

Un secondo tema di ricerca nella autoimmunità è la caratterizzazione di anticorpi circolanti anti podocita nella nefropatia membranosa.

**Collaborazioni Interne**

Core Facilities

**Collaborazioni Esterne**

The Zeus study, Gerard Lambeau, Barbara Seitz-Polski

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

In relazione al primo obiettivo di definire le correlazioni fra la presenza di NETs con componenti proteiche modificate è stata conclusa una ricerca che ha portato a importanti avanzamenti. Il primo risultato è stato che un approccio proteomico di base che verteva alla caratterizzazione della composizione di NETs ha identificato una  $\alpha$ enolase a struttura modificata per la presenza di un residuo di Met ossidata in posizione 99 della sequenza nella NET prodotta da pazienti con nefrite lupica. Sono stati

anche chiariti i rapporti stechiometrici fra  $\alpha$ enolase e DNA nell'ambito dei filamenti NET. Sulla scorta dei risultati strutturali relativi alla NET si è proceduto a determinare i livelli circolanti di NET quale biomarcatore di attività di malattia lupica. I risultati hanno permesso di concludere che i livelli di NET circolate sono aumentati in corso di nefrite lupica, suggerendo pertanto l'utilizzo di tale marcatore come segno di progressione di malattia

---

*“Studi osservazionali e sperimentali per difetti congeniti e acquisiti in campo nefrologico”*

### **Obiettivi**

Costituzione registri, reclutamento per studi osservazionali e sperimentali della patologia renale di pazienti.

### **Descrizione**

Negli ultimi anni il nostro gruppo ha condotto due studi randomizzati e controllati nel trattamento della sindrome nefrosica (SNSR) con anticorpi anti CD-20 (OFA 1 e OFA2). Stiamo partecipando inoltre attivamente al reclutamento e follow up di pazienti con glomerulopatie primitive nell'ambito di progetti internazionali (Cure-GN e GiGA-kids). La nostra Unità Operativa appartiene alla rete europea ERN (ERKNET) e si dedica da anni a collaborazioni europee per lo studio della malattia renale cronica (4C study) e alla partecipazione ai registri internazionali di patologia renale (Registro europeo di dialisi pediatrica ERA EDTA, ERKNET, UROGE-1).

Studi osservazionali e sperimentali per difetti congeniti e acquisiti in campo nefrologico.

### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Nefrologia e Trapianto, U.O.S.D. Centro Dialisi

### **Collaborazioni Esterne**

Columbia University NY (Dr. Gharavi A., Dr. Kiryluk K., Dr. Sanna-Cherchi S.), Heidelberg University Hospital (Dr. Schaefer F), Calgary University (Dr. Ravani P.)

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Per quanto riguarda gli studi interventistici sulla SNSR con anticorpo anti CD20 abbiamo completato entrambi gli studi e stiamo procedendo all'analisi dei dati raccolti, abbiamo pubblicato un articolo sugli eventi avversi del farmaco e sui meccanismi molecolari della proteinuria nella minimal change disease.

Grazie al nostro contributo agli studi internazionali/registri europei sono stati pubblicati alcuni rilevanti articoli su: vaccinazione di pazienti pediatriche in dialisi, complicanze maggiori nei bambini in dialisi cronica, tecniche di dialisi in bambini con gravi disabilità, outcomes della dialisi in un caso di sindrome di Prune belly e impatto del graft loss nelle malattie renali con alto rischio di recidiva post-trapianto.

La nostra partecipazione agli studi internazionali sulle patologie glomerulari ha condotto alla prima pubblicazione relativa alle caratteristiche cliniche e al trattamento di pazienti con IgA nephropathy.

Inoltre abbiamo studiato gli effetti della supplementazione di vitamina D nei bambini con malattia renale cronica.

---



*“Genetica della malattia renale cronica nel bambino”***Obiettivi**

Determinare tramite tecniche di Next Generation Sequencing l'incidenza delle patologie ereditarie nella malattia renale cronica nel bambino.

**Descrizione**

Le cause di malattia renale cronica nel bambino sono soprattutto di natura congenita, ma anche in età pediatrica possono verificarsi patologie acquisite in grado di causare insufficienza renale cronica (IRC). Tra le forme congenite circa 400 geni sono stati identificati, prevalentemente nella popolazione pediatrica e le anomalie renali e del tratto urinario (CAKUT) ne rappresentano la maggior causa. Questo progetto si prefigge di determinare l'incidenza delle patologie ereditarie nella malattia renale cronica tramite l'utilizzo di specifici pannelli di geni in presenza di diagnosi clinica certa e di esoma (WES) nel caso di IRC a diagnosi incerta.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Nefrologia e Trapianto, U.O.S.D. Centro di Dialisi

**Collaborazioni Esterne**

Columbia University NY (Dr. Gharavi A.), Università di Pavia (Prof. Minchiotti L.), Calgary University (Dr. Ravani P.)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Sono stati esaminati più di 80 casi seguiti presso la ns struttura operativa che sono andati in IRC nella prima decade di vita. In particolare tutti i casi seguiti dal 2000 al 2018 andati in IRC con diagnosi clinico-patologica di sindrome nefrosica/FSGS, Sindrome di Alport, Nefronoftisi e CAKUT. In aggiunta sono stati analizzati casi di analbuminemia congenita, in quanto con esordio clinico simile alla sindrome nefrosica. Abbiamo identificato in 56 casi l'origine genetica della CKD, confermando che le malformazioni renali e delle vie urinarie rappresentano la maggior causa di IRC nelle malattie renali congenite; abbiamo osservato un aumento dei casi di Sindrome di Alport in quanto inaspettatamente alcuni casi di sindrome nefrosica presentavano mutazioni su geni Alport (*COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5*). Siamo stati coinvolti in uno studio pilota internazionale sulla CKD nell'adulto, partecipando con una coorte di pazienti esorditi in età pediatrica ma andati in IRC in età adulta, effettuando WES e relativa diagnosi molecolare. I risultati ottenuti sono stati pubblicati in forma estesa o presentati a congressi internazionali tramite comunicazione orale.

---

***U.O.C. Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria***

*Direttore: Dottor Oliviero Sacco*

*“Sintomi respiratori ricorrenti/persistenti correlate a malformazioni congenite broncopolmonari”*

**Obiettivi**

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 disembrigenetico. 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 i 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.

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, U.O.C. Chirurgia pediatrica, U.O.S.D. Team delle Vie Aeree, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

#### **Collaborazioni Esterne**

Ospedale Bambino Gesù, Roma e Ospedale Buzzi, Milano

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nell'ultimo decennio, sono stati operati 96 pz per almeno una delle seguenti anomalie: Arteria Innominata Aberrante (61), Doppio Arco Aortico (21), Arco Aortico Destro (18). La diagnosi è stata eseguita con criteri clinici e strumentali: broncoscopia (100%) e/o TC torace [81%]. L'età mediana alla diagnosi era 2,5 aa (0,21-5,0) e all'intervento era 4,0 aa (1,0-6,0). La tosse ricorrente a timbro bitonale, le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR), il respiro rumoroso e la dispnea sono le manifestazioni prevalenti. Il 34% dei pz ha presentato almeno una delle seguenti complicanze post-operatorie: versamento pleurico (14%), pericardite (9%), IRR (5%), pneumotorace (4%), chilotorace o paralisi del nervo ricorrente (1%). Il follow-up mediano è stato di 1,4 anni (0,3-3,0) con miglioramento clinico evidente per tutti i sintomi ( $P < 0,02$ ), nonostante la broncoscopia abbia evidenziato che la persistenza della pulsatilità trasmessa e/o la compressione tracheale sono statisticamente inferiori in chi era affetto da anello vascolare incompleto ( $P < 0,05$ ). I pz operati prima dei 2 anni di età avevano un miglioramento significativo della disfagia, vomito e sindrome simil-ALTE ( $P < 0,02$ ). Il massimo beneficio nella regressione delle IRR si aveva nei pz  $> 2$ aa ( $P < 0,05$ ). Il trattamento chirurgico rappresenta un approccio sicuro ed efficace. Appare necessaria i) l'integrazione del quadro sintomatologico con gli esami strumentali per giungere alla diagnosi e ii) la TC per porre l'indicazione all'intervento: da considerare disfagia, vomito e/o sindrome simil-ALTE come sintomi per porre l'indicazione all'intervento precoce ( $< 2$  anni), mentre le IRR suggeriscono un timing più tardivo ( $> 2$  anni).

#### *"Sintomi extra-gastroenterologici del reflusso gastro-esofageo"*

#### **Descrizione**

Valutazione di sintomi extra-gastroenterologici del reflusso gastro-esofageo. Lo studio sarà di tipo osservazionale e sarà condotto in bambini e in adolescenti che presentano sintomatologia che conduce alla diagnosi di reflusso gastro-esofageo.

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Gastroenterologia

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Per caratterizzare l'infiammazione delle vie aeree in bambini con reflussi gastroesofagei a prevalenza acidi (RA) o debolmente acidi (RDA), abbiamo condotto uno studio

retrospettivo che prevedeva la revisione delle cartelle cliniche di pazienti che negli ultimi 3 anni erano stati sottoposti a broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL) per sintomi respiratori ricorrenti/cronici difficili da trattare e che risultavano avere una pHmetria positiva.

Sono stati individuati 13 pazienti con RDA e 11 pazienti con RA. Il numero di cellule recuperato nel lavaggio broncoalveolare era simile; un'alveolite neutrofila e un lipid index elevato è stato riscontrato in entrambi i gruppi. I due gruppi non differivano per la concentrazione di sostanza P e di pepsina nel BAL. Al contrario, è stata riscontrata una più elevata percentuale di cellule epiteliali nei soggetti con RDA suggerendo un maggior danno alle vie aeree in questi soggetti rispetto ai bambini con RA. Ad ulteriore conferma, la correlazione trovata tra la percentuale delle cellule epiteliali ciliate ed il numero di eventi di RDA.

Pertanto gli eventi di RDA, a causa dei meccanismi biochimici coinvolti, potrebbero non essere contrastati dal trattamento con farmaci anti-acidi.

---

### ***U.O.C. Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso***

*Direttore: Dottor Salvatore Renna*

*“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”*

#### **Obiettivi**

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 Esterne**

IRCCS materno infantile Burlo Garofalo – Trieste, - Pronto Soccorso pediatrici regione FVG, Pronto Soccorso Pediatrico Policlinico Universitario Gemelli - Roma

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Il progetto non è mai stato attivato dal Centro promotore.

*“Trial controllato randomizzato per valutare l'efficacia dell'O2-terapia ad alti flussi vs O2-terapia a bassi flussi nella bronchiolite”*

#### **Obiettivi**

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; 1) 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), 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.

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Trial controllato randomizzato multicentrico (16 centri) a bracci paralleli in aperto, motivato dalla necessità di chiarire i dati presenti in letteratura, ancora troppo scarsi e contraddittori in merito all'impiego di HFNC (High-flow nasal cannula) therapy nel trattamento della bronchiolite (vedi Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JAE High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis (Review) Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1): CDS09609). Obiettivo primario: valutare il tempo misurato in ore di O<sub>2</sub>-terapia necessaria fino al miglioramento clinico e differenze significative tra il gruppo trattato con HFNC-therapy e quello trattato con basso flusso di O<sub>2</sub>. Outcomes secondari: n. casi inviati in terapia intensiva, tasso intubazione, n. e tipologia complicanze, n. giorni di supporto con idratazione ev o alimentazione enterale. Al momento, nonostante il considerevole numero di accessi per bronchiolite presso il nostro Centro (Istituto G. Gaslini) nel periodo previsto dal trial, in ragione degli stringenti criteri (parametri vitali) richiesti, sono stati inclusi solo 12 casi: 6 randomizzati per l'alto flusso, 6 per il basso flusso, dei quali in 4 passaggio all'alto flusso per peggioramento della dinamica. Nessuno dei pazienti arruolati ha riportato reazioni avverse, né complicanze, né ricovero in terapia intensiva.

### ***U.O.C. Patologia Neonatale***

*Direttore: Dottor Luca Antonio Ramenghi*

*“Adenosina plasmatica come nuovo biomarker stress ossidativo e danno della sostanza bianca nel neonato prematuro”*

### **Obiettivi**

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.

**Descrizione**

Valutazione dell'adenosina plasmatica come nuovo biomarker stress ossidativo e danno della sostanza bianca nel neonato prematuro.

**Collaborazioni Esterne**

Karolinska Institute di Stoccolma, Svezia e Ospedale di Utrecht, Olanda

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

La neuroinfiammazione ha un ruolo chiave nella patogenesi delle lesioni cerebrali perinatali. E' stato sviluppato un modello animale sperimentale su topi per verificare il ruolo di alcune sostanze nel determinismo di tale danno, il quale conferma l'adenosina come elemento pro infiammatorio e, inoltre, il ruolo dei recettori A2a nella regolazione dell'attività microgliale.

Quest'attività neuroinfiammatoria viene ulteriormente influenzata da meccanismi di stress ossidativo che è particolarmente nocivo nel nato pre termine in quanto la capacità di contrastare lo stress ossidativo è ridotta in tali neonati, aldilà del ruolo dello stress ossidativo nelle lesioni cerebrali è stata indagata la sua azione anche sul normale sviluppo della sostanza bianca cerebrale dei pre termine che, a causa di questa noxa, si sviluppa in modo non adeguato.

Lo stesso stress ossidativo è stato indagato come elemento cardine del danno anche retinico.

---

*“Fattori di rischio perinatali per l'outcome del neonato a termine e pretermine”*

**Descrizione**

Fattori di rischio neonatale infettivi e ambientali per la patologia nel neonato e nel pretermine.

**Collaborazioni Esterne**

Utrecht University, Neonatal Unit

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Da un'analisi retrospettiva di 10 anni si è valutato il ruolo delle infezioni ad esordio tardivo di streptococco di gruppo B nei neonati pretermine con un peso alla nascita inferiore ai 1500 grammi. Si è evinto che il rischio è tutt'altro che basso con una incidenza del 7/1000 che è un'incidenza ragguardevole rispetto a quella ben nota che colpisce il neonato a termine attraverso modalità verticale, cioè dalla mamma al neonato. Un'importante scoperta è stata la modalità di trasmissione attraverso il latte materno che veniva erogato con pompe di mastosuzione e poi introdotto attraverso galage. Componenti infettive ed infiammatorie sono responsabili anche del chilotorace,

per cui è stata prodotta una metanalisi sull'uso dell'octreotide che mostra (attraverso l'analisi di 39 articoli) una relativa efficacia di tale farmaco somatostatina soprattutto per le forme congenite. Non tutti i neonati, inclusi quelli con infezione, nascono in centri di terzo livello, per cui l'ottimizzazione del servizio di trasporto è un auspicio non ulteriormente prorogabile. Pertanto si è studiata l'attività del servizio di trasporto neonatale, nella Regione Liguria, al fine di studiare un modello il più ergonomico possibile. Questo studio dimostra che il servizio di trasporto neonatale, organizzato da ogni singola regione, rappresenta un modello costoso, difficilmente sostenibile, nell'era di risorse finanziarie limitate.

Nella ricerca del miglior trasporto neonatale possibile viene anche esposto un efficace sistema di somministrazione dell'ossido nitrico per trasportare quei neonati con ipertensione polmonare dei centri neonatali periferici a quelli di terzo livello.

E' in fase di deposito il brevetto per un particolare fissaggio dell'incubatore da trasporto che permetterà all'incubatore di disporsi parallelamente o trasversalmente all'asse longitudinale dell'ambulanza, cosa ad oggi impossibile e obbligata alla sola posizione longitudinale.

Questo fissaggio permetterà di ridurre il rischio, specie nei neonati pretermine, di pooling del sangue cerebrale.

---

*“Fisiologia e fisiopatologia degli scambi cellulari in età perinatale”*

#### **Descrizione**

Fisiologia e fisiopatologia degli scambi cellulari in età perinatale.

#### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Attraverso lo studio di microvescicole che portano proteine e lipidi dal plasma si possono monitorare processi di infiammazione ed infezione ed anche il cancro nel mondo dell'adulto. Questo tipo di studi è letteralmente esplosivo nel mondo dell'adulto ma poco si conosce nei neonati. Abbiamo verificato se queste vescicole extracellulari possano essere utilizzate in età neonatale ed in effetti è risultata tale correlazione possibile e praticabile. Uno dei problemi è stato anche riuscire a differenziare microvescicole dagli esosomi, anche questa cosa risultata praticabile. In particolare è stato possibile differenziare attraverso studi di proteomica, proteine specifiche dei nati pretermine ed in quelli a termine. Sono state differenziate più di 3000 proteine, con cluster specifici per prematurità e nati a termine. Di fondamentale importanza il rilevamento che è possibile un metabolismo aerobico, con importanti differenze per capire biogenesi e funzione. Lo scopo di questi studi preliminari è stato quello di dimostrare che sia possibile utilizzare tali proteine come biomarker, sensori, della attività infiammatoria e metabolica dei neonati anche quelli con patologia della prematurità.

---



## **U.O.C. Radiologia**

**Direttore: Dottor Gian Michele Magnano**

*“Proseguo nuovo Imaging nefrourologico, reumatologico, cardio-vascolare e oncologico pediatrico con contenimento/alternativa all’esposizione radiante/radioprotezione”*

### **Obiettivi**

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.

### **Collaborazioni Interne**

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. Nieuvelstein, 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 (European Alliance 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)

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

### **PUBBLICAZIONI**

1. Wong MCY, Sertorio F, Damasio MB, Incarbone V, Beati F, Bodria M, Pistorio A, Ghiggeri GM, Magnano GM, Mattioli G. Surgical validation of functional magnetic resonance urography in the study of ureteropelvic junction obstruction in a pediatric cohort. J Pediatr Urol. 2018 Nov 22. pii: S1477-5131(18)30678-8.
2. Sertorio F, Wong MCY, Incarbone V, Pistorio A, Mattioli G, Magnano GM, Damasio MB. Non-contrast-enhanced magnetic resonance angiography for detecting crossing renal vessels in infants and young children: comparison with contrast-enhanced angiography and surgical findings. Pediatr Radiol. 2019 Jan;49(1):105-113. doi:
3. Riccabona M, Lobo ML, Augdal TA, Avni F, Blickman J, Bruno C, Damasio MB, Darge K, Mentzel HJ, Napolitano M, Ntoulia A, Papadopoulou F, Petit P, Woźniak MM, Ording-Müller LS. European Society of Paediatric Radiology Abdominal Imaging Task Force recommendations in paediatric uroradiology, part X: how to perform paediatric gastrointestinal ultrasonography, use gadolinium as a contrast agent in children,

- follow up paediatric testicular microlithiasis, and an update on paediatric contrast-enhanced ultrasound. *Pediatr Radiol.* 2018nSep;48(10):1528-1536.
4. Wong MCY, Damasio MB, Piaggio G, Mattioli G. Response to "Re Hydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy". *J Pediatr Urol.* 2018 Apr;14(2):204.
  5. Wong MCY, Piaggio G, Damasio MB, Molinelli C, Ferretti SM, Pistorio A, Ghiggeri G, Degl'Innocenti ML, Canepa A, Incarbone V, Mattioli G. Hydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy. *J Pediatr Urol.* 2018 Feb;14(1):68.e1-68.e6.
  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 G, 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. *Pediatr Radiol.* 2018 Feb;48(2):291-303.
  7. Is MRI imaging in pediatric age totally safe? A critical reprise. S Salerno, C Granata, et al *La Radiologia Medica* 123 (9), 695-702, 2018.
  8. Perspective on paediatric imaging diagnostic reference levels (DRLs). C Granata *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 52, 94-95, 2018.
  9. CT features of diffuse lung disease in infancy. P Toma, A Secinaro, O Sacco, D Curione, R Cutrera, N Ullmann, C Granata. *La Radiologia Medica* 123 (8), 577-585, 2018.
  10. Diaphragm ultrasound in infants with bronchiolitis P Toma, C Granata, M Sperandeo. *Pediatric Pulmonology* 53 (9), 1177-1178.
  11. Radiological Description and Impact on Outcome of Postoperative Residue after High Risk Neuroblastoma Surgery S Irtan, L Pointe, H Ducou, C Fayard, H Gabra, C Granata, S Avanzini, et al *Pediatric Blood & Cancer* 65, S37-S38.

#### **Dott C Granata**

Relatore evento accreditato ECM

Board Dose. Monitoraggio e gestione della dose radiante: implicazioni ed adeguamenti  
19 ottobre 2018, Policlinico Universitario Giaccone, Palermo

Relatore evento accreditato ECM

Società Italiana di Radiologia Medica. Casistica ragionata in pediatria: sfida tra clinica e imaging

20 aprile 2018, Centro Studi Cardello Roma

#### **Dott MB Damasio**

Partecipazione come relatrice a:

Master in Pediatric Urology: contemporary strategies from fetal life to adolescence"  
organizzato da L'Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Relatrice alla urogenital taskforce del gruppo di uroradiologia pediatrica della società europea di radiologia pediatrica tenutosi durante il congresso ESPR Berlino 2018

Relatrice al congresso della società italiana di radiologia SIRM Genova 2018

**Linee guida**

Revisione delle istruzioni operative in nefrourologia pediatrica del CAS Urano  
CEUS AND DWI in focal renal lesions ( in press)

**Stato avanzamento della ricerca**

Validazione clinica della FMRU versus dynamic renal scintigraphy ( dat in press)  
Validazione clinica della FMRU nel la patologia sovra e sottogiuntale  
In corso analisi statistica dati su 150 SGPU (chirurgiche e non chirurgiche) sottoposte a FMRU con elaborazione di uno score multi e invariato di gravità dell'ostruzione

**Avanzamento tecnico**

Implementazione e ottimizzazione protocolli  
Implementazione di seq BOLD-MR e Diffusion tensor MR su apparecchiatura 3T

**Board**

Membro della urogenital and abdominal taskforce della società europea di radiologia pediatrica.

---

*“Validazione degli studi diagnostici con Risonanza Magnetica 3T nell’ambito dell’imaging pediatrico: comparazione con studi eseguiti su magnetite a basso campo (1,5 T)”*

**Obiettivi**

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**

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**

1. fURO RM: Prof A. Dacher, Diagnostic Imaging Rouen University de France
2. RM DW e Uro RM: Uroradiology European Task Force (Prof Michael Riccabona)
3. 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)
4. Cardiac MRI and Pectus: Prof. Andrew Taylor Cardiac-MRI unit of (GOSH), London
5. MD pedigree: Radiologia “Bambino Gesù” e Università di Sheffield
6. EurosafeAlliance per la Radioprotezione facente parte della European Society of Radiology (ESR)
7. 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
8. Subcommittee radiologico della SIOPEN (European Neuroblastoma Research Network)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Sono stati effettuati 687 studi di RM dell’addome superiore e inferiore in pazienti pediatrici di cui 350 su RM ad alto campo da 3T e 100 su RM da 1.5 T. I risultati

comparativi preliminari sembrano confermare che la risonanza 3T, sia per risoluzione spaziale sia per la temporale, sia il “gold standard” per lo studio dell’addome in pediatria. In particolare La RM da 3T potrà essere impiegata come alternativa alla TC nei follow up dei pazienti oncologici con riduzione della esposizione radiante della popolazione pediatrica.

---

### **U.O.C. Cardiologia**

*Direttore: Dottor Maurizio Marasini*

*“Concordance between stress CMR and coronary angiography in pediatric patients with suspected coronary artery disease”*

#### **Obiettivi**

##### 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-laboratoristici 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 bicuspidale
- dolore toracico o dispea 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.

### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Radiologia

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Lo studio "Concordance between stress CMR and coronary angiography in pediatric patients with suspected coronary artery disease" è condotto in collaborazione con la U.O.C. Radiologia. Il primo paziente è stato arruolato nel mese di settembre 2018. Sino ad ora sono stati arruolati 4 pazienti: 3 pazienti erano stati sottoposti ad intervento di switch arterioso per Trasposizione delle Grandi Arterie in epoca neonatale, 1 paziente con pregressa Sindrome di Kawasaki complicata da aneurismi coronarici. Il protocollo di studio è stato accolto favorevolmente da tutti i pazienti e dalle rispettive famiglie, in tutti i casi è stato ottenuto il consenso informato. Il protocollo di studio comprendente valutazione cardiologica con ecocardiografia, test da sforzo cardiopolmonare, Risonanza Magnetica cardiaca (RMC) con stress farmacologico, cateterismo cardiaco con coronarografia ed ecostress è stato portato a termine in tutti i pazienti senza evidenza di problemi significativi né da un punto di vista clinico né gestionale. Non si sono verificati eventi avversi né complicazioni. In un caso la RMC con stress farmacologico non è risultata diagnostica per insufficiente collaborazione del paziente. I risultati verranno analizzati in doppio cieco al completamento dello studio.

---

### ***U.O.C. Dermatologia e Centro Angiomi***

*Direttore: Dottor Corrado Occella*

*"Studio clinico-dermatoscopico del tumore di Spitz atipico in età pediatrica"*

#### **Obiettivi**

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 aspetti clinici e dermatoscopici, per ampliare il campione statistico.

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel corso del 2017-18 sono state asportate e ed è stato eseguito esame istologico di 62 lesioni spitzoidi: 50 nevi di Spitz e 12 tumori di Spitz atipici.

27 nevi di Spitz risultavano pigmentati (nevi di Reed) e 23 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 pattern dermatoscopico dei tumori atipici di Spitz è risultato polimorfo in 9 lesioni (75%) e vascolare in 3 lesione (25%).

Nei nevi di Spitz i pattern dermatoscopici prevalenti erano il pattern vascolare e starburst (65%) mentre il pattern polimorfo era presente in 8 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. Chirurgia Pediatrica**

*Direttore: Professor Girolamo Mattioli*

*“Chirurgia primaria vs chirurgia differita nel Neuroblastoma 4s: quali possibilità terapeutiche?”*

#### **Obiettivi**

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 Esterne**

AIEOP

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Lo studio, condotto in collaborazione con la UO di Oncologia Pediatrica, ha previsto la revisione retrospettiva della serie di casi di NB4s registrati nel Registro Italiano NB. L'analisi ha portato all'inclusione di circa 150 casi che sono stati suddivisi in base alla tempistica della chirurgia (precoce vs differita) e gli eventuali trattamenti complementari (chemioterapia). Sono state analizzate le differenti caratteristiche cliniche e biologiche (presenza di sintomi life threatening, amplificazione del gene MYCN, fattori di rischio chirurgici) che hanno condotto a ciascuna tipologia di trattamento per cercare di stabilire se vi sia stata una condotta uniforme nei vari centri afferenti alla AIEOP. Per ciascun gruppo sono stati valutati i parametri di outcome (overall survival ed event free survival) per determinare se e quale differenza vi sia tra i trattamenti possibili.

---

*“Risonanza magnetica delle vie urinarie per la valutazione morfologica e topografica nelle ostruzione della giunzione pielo-ureterale”*

#### **Obiettivi**

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**

U.O.C Nefrologia e Trapianto Rene, U.O.C. Radiologia

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

Il confronto tra l'imaging preoperatorio e il riscontro intraoperatorio ha consentito di validare tale metodica radiologica nella definizione diagnostica dei pazienti affetti da stenosi della giunzione pielo-ureterale, fornendo dati di reale importanza per il chirurgo e consentendo, quindi, una programmazione strutturata dell'approccio all'intervento sicura ed efficace. Grazie a tali dati diagnostici è stato possibile individuare ed eseguire l'intervento con la tecnica chirurgica più indicata per il paziente. I risultati ottenuti sono stati oggetto di una pubblicazione scientifica: Surgical validation of functional magnetic resonance urography in the study of ureteropelvic junction obstruction in a pediatric cohort. J Pediatr Urol. 2018 Nov 22. pii: S1477-5131(18)30678-8.

---

*“Risultati del trattamento endoscopico in pazienti con reflusso vescico ureterale”*

### **Obiettivi**

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**

U.O.C Nefrologia e Trapianto Rene, U.O.C. Radiologia

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

I pazienti affetti da reflusso vescico ureterale e trattati endoscopicamente con impiego di bulking agents sono stati sottoposti a follow-up clinico e strumentale (ecografia, cistasonografia e cisografia minzionale). I singoli casi sono stati discussi collegialmente con chirurghi, nefrologi e radiologi per valutare i risultati ottenuti e il relativo outcome. In caso di recidive sono stato possibile eseguire un secondo e, più raramente, un terzo trattamento endoscopico. In caso di fallimento del trattamento endoscopico i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chirurgico con tecnica chirurgica open o laparoscopica. I risultati ottenuti sono stati presi in considerazione per l'aggiornamento delle Istruzioni Operative in Nefro-Urologia pediatrica per l'anno in corso (2019). I trattamenti endoscopici per reflusso vescico-ureterale nei pazienti affetti da doppio distretto pieloureterale sono stati raccolti in un database per uno studio multicentrico i cui risultati verranno presentati al congresso EUPSA 2019 (European Pediatric Surgery Association).

---

*“Uso di barre di titanio per la correzione di pectus excavatum con tecnica di Nuss”*

### **Obiettivi**

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 Esterne**

Università di Palermo

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Non si è ancora iniziato il progetto così come descritto, poiché preliminarmente vorremmo conoscere meglio i dati su un'eventuale tossicità delle barre tradizionali in acciaio in termini di rilascio di metalli nell'organismo. A tale scopo è in corso uno studio sui pazienti che rimuovono le barre in acciaio dopo i tre anni, ai quali analizziamo i livelli di metalli nel sangue, grazie alla collaborazione con l'Università di Palermo. Tali dati sono stati raccolti in un gruppo di pazienti e saranno disponibili nei prossimi mesi.

Attualmente è stata individuata una ditta che potrebbe fornire barre al titanio e si potrà iniziare a valutare un confronto fra i pazienti operati con barre tradizionali e quelli operati con barre di titanio.

---

*“Nuovi approcci diagnostico-terapeutici nella chirurgia maggiore e minore in ambito pediatrico”*

**Descrizione**

Descrizione di nuovi approcci diagnostico-terapeutici nella chirurgia maggiore e minore in ambito pediatrico.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C Nefrologia

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Validazione chirurgica della risonanza magnetica funzionale delle vie urinarie come indagine diagnostica nelle principali malformazioni delle vie urinarie.

---

***U.O.C. Oculistica***

*Direttore: Professor Paolo Capris*

*“Studio Artrite Idiopatica Giovanile (AIG)/Uveite”*

**Descrizione**

Imaging retinico e della papilla ottica mediante retinografia all'infrarosso e tomografia a coerenza ottica nella patologia infiammatoria uveale nelle malattie reumatiche.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Lo studio sulle complicanze infiammatorie (aumento dello spessore retinico peripapillare e aumento dello spessore retinico maculare) viene esteso ad una maggiore casistica afferente al Centro Uveiti dell'Istituto G. Gaslini.

---

Nella popolazione studiata di pazienti affetti da uveite secondaria ad artrite idiopatica giovanile (AIG) è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa tra spessore dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari e i valori di acuità visiva.

La misurazione dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari sembra rappresentare un sensibile marker di infiammazione oculare.

---

*“Studio Cinca - Sindrome Cronica Infantile Neurologica Cutanea Articolare (CINCA)”*

**Descrizione**

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

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

We studied 12 patients affected by CINCA. We observe, during OCT follow-up, optic disc abnormalities in 84% patients with CINCA and included optic disc edema and less frequently pseudopapilledema and optic atrophy.

Anterior segment manifestations were observed in 42%. Disease –related visual acuity loss in at least 1 eye was reported in 26% patients.

---

*“Studio Glaucoma Congenito”*

**Descrizione**

Studio non interventistico, di sorveglianza a lungo termine per monitorare le alterazioni pigmentarie durante trattamento con latanoprost nella popolazione pediatrica (numero dello studio A6111144)

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Le informazioni raccolte dal precedente studio (A6111143) sulla sicurezza del latanoprost nel trattamento del glaucoma congenito nella popolazione pediatrica ci hanno permesso di prolungare lo studio sulla sicurezza di tale farmaco nello studio successivo (A6111144), che avrà una durata totale di 10 anni. In tutti i pazienti studiati dal 2013 al 2019 non sono state osservate alterazioni pigmentarie oculari conseguenti alla terapia prolungata con latanoprost.

---

*“ROCHE FIREFISH - Studio Malattie Neuro-Muscolari”*

**Descrizione**

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**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

---

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nessun effetto collaterale riscontrato a livello oculare e, nella fattispecie, retinico.

---

*“Studio Neurofibromatosi 1”*

#### **Descrizione**

Studio esteso mediante elettroretinografia e tomografia a coerenza ottica, in pazienti affetti da Neurofibromatosi 1 con interessamento del nervo ottico (glioma).

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

#### **Collaborazioni Esterne**

Clinica Oculistica, Università di Genova, Istituto di riabilitazione per Ciechi e ipovedenti “David Chiossone”

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Lo studio sulle manifestazioni retiniche e coroideali della Neurofibromatosi 1, viene esteso mediante studio elettro-funzionale e mediante tomografia a coerenza ottica delle fibre nervose retiniche peripapillari, nei pazienti affetti da Neurofibromatosi di tipo 1 con interessamento del nervo ottico (glioma). E' in corso l'elaborazione dei dati ottenuti in 21 pazienti, al fine di identificare quale test funzionale e di imaging retinico può correlarsi più precocemente all'identificazione del glioma. Lo studio ha rivelato una quasi sovrapponibile sensibilità delle due metodiche diagnostiche ma necessita di un programma di follow-up per la verifica di sensibilità. I risvolti clinici sarebbero rilevanti per la minor invasività dell'esame OCT e la rapidità di esecuzione.

---

*“ROCHE SUNFISH Studio Malattie Neuro-Muscolari”*

#### **Descrizione**

Prosegue lo studio in due parti in continuo, in doppio cieco, multicentrico per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia di ro7034067 in pazienti con atrofia muscolare spinale di tipo 2 e 3 in collaborazione con l'U.O. Malattie Neuromuscolari.

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nessun effetto collaterale riscontrato a livello oculare e, nella fattispecie, retinico.

---

***U.O.C. Ortopedia***

*Direttore: Dottor Silvio Boero*

*“Nuovi approcci chirurgici in Ortopedia Pediatrica”*

#### **Obiettivi**

Implementazione, reclutamento e analisi di dati circa i pazienti operati presso la Nostra U.O. Di Ortopedia e Traumatologia che affronta tutti i campi della Chirurgia Super specialistica Ortopedica Pediatrica con studi prospettici o retrospettivi con relativo follow-up.

**Descrizione**

Descrizione di nuovi approcci chirurgici in ortopedia pediatrica. Descrizione delle tecniche chirurgiche e valutazione degli outcomes a breve e a lungo termine nel bambino e nell'adolescente.

**Collaborazioni Interne**

UOC Neurochirurgia, U.O.C. Oncologia, U.O.S.D. Chirurgia della Mano, U.O.C. Radiologia, U.O.C. Riabilitazione, U.O.S.D. Psicologia, U.O.C. Genetica, U.O.C. Clinica Pediatrica (gruppo acondroplasia), U.O.C. Neurologia Pediatrica e Patologie Muscolari, U.O. Endocrinologia (gruppo studio per Neurofibromatosi), U.O. Malattie Rare (Sportello e Reparto)

**Collaborazioni Esterne**

Clinica Ortopedica Università di Genova IRCCS San Martino (Prof. L. Felli); Clinica Ortopedica Università di Pisa (Prof. R. Capanna); U.O.C. Anatomia Patologica (Prof. A. Franchi); C.T.O. Clinica Ortopedica di Torino (Prof. A. Masse'); collaborazione all'interno degli European Reference Networks (BOND o Muscoloscheletrico)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel 2018 il Dott. S. Boero Presidente in carica della SITOP (Società Italiana di Ortopedia Pediatrica) con la sua equipe ha portato a compimento le seguenti ricerche

- per la correzione delle eterometrie associate a gravi deviazioni assiali degli arti inferiori
- correzione chirurgica del grave piede torto congenito
- trattamento chirurgico delle fratture del gomito
- trattamento chirurgico di fratture dell'arto inferiore
- studio di patologie rare (emimelia tibiale; angiomatosi multifocale di Kasabach/Merritt )
- rivalutazione di protocolli di scoliosi operate
- attivazione di borsa di studio SITOP per specializzando del 4/5 anno di Ortopedia (da trascorrere presso la nostra U.O.)

---

***U.O.C. Otorinolaringoiatria***

*Direttore: Dottor Vincenzo Tarantino*

*"Ruolo della batterioterapia nella prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori"*

**Obiettivi**

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.

**Collaborazioni Esterne**

Ospedale Policlinico San Martino Genova

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Background Recurrent upper respiratory infections (RURI) constitute a social problem for both their pharmaco-economic impact and the burden for the family. Bacteriotherapy could be an interesting preventive option. Objective The aim of this study was to evaluate the preventive effects of RURI in children. Design The study was designed as spontaneous, and was conducted in real-life setting. Globally, 80 children (40 males, mean age 5.26 (2.52) years) with RURI were enrolled. Children were treated with Streptococcus salivarius 24SMB and Streptococcus oralis 89a: nasal spray 2 puffs per nostril twice/day for a week for 3 monthly courses. Number of URI, and school and work absences were evaluated and compared with the past year. Results Bacteriotherapy significantly halved the mean number of URI episodes being 5.98 (2.30) in the past year and 2.75 (2.43) after the treatment ( $p < 0.0001$ ). Bacteriotherapy also induced an over 35% reduction both in the number of school days and in the number of working days missed per month from 4.50 (2.81) to 2.80 (3.42) and from 2.33 (2.36) to 1.48 (2.16) respectively ( $p < 0.0001$ ). Conclusions This and real-life study provides the first evidence that Streptococcus salivarius 24SMB and Streptococcus oralis 89a nasal spray could be effective in preventing RURI in children. Bacteriotherapy for preventing recurrent upper respiratory infections in children: a real-world experience Vincenzo Tarantino 1 , Valentina Savaia 1 , Roberto D'Agostino 1 , Michela Silvestri 2 , Giorgio Ciprandi 3 Otolaryngol Pol. 2018 May 16;72(3):33-38. doi: 10.5604/01.3001.0012.0482.

---

*“Studio dei potenziali faringo-laringei in età pediatrica”*

**Obiettivi**

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.

**Collaborazioni interne**

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica, U.O.C. Neuropsichiatria

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Il progetto sta procedendo ed ha raggiunto dimensioni significative: arruolati 18 casi E' in fase di ultimazione la valutazione dei dati che consentiranno di indicare i parametri di risposta da utilizzare in età pediatrica.

Lo studio ha prodotto una comunicazione preliminare presentata al Congresso di Firenze ad ottobre 2018, e a breve si compendierà di un lavoro che verrà pubblicato su rivista INDEX di neuro fisiopatologia e otorinolaringoiatria sulle tecniche di registrazione e sui risultati preliminari di studio dei potenziali evocati nella patologia cordale in età pediatrica.

---

## ***U.O.C. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica***

*Direttore: Dottor Nicola Laffi*

*“Valutazione del dolore oro-facciale e disordini temporo-mandibolari in pazienti affetti da Sindrome Fibromialgica Giovanile”*

### **Obiettivi**

Valutare l'incidenza dei disordini temporo-mandibolari 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**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia

### **Collaborazioni Esterne**

Clinica Odontoiatrica dell'Università degli Studi di Milano - Polo S. Paolo - Dipartimento di Scienze Biologiche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Sono stati arruolati 30 pazienti (22 Femmine e 7 Maschi; età media 15.5 aa range 13-18 aa) a cui è stata formulata diagnosi di sindrome fibromialgica giovanile secondo i criteri ACR 2010 giunti consecutivamente presso la UOC Pediatria II a indirizzo Reumatologico dell'Istituto Giannina Gaslini. Dall'analisi preliminare del campione si rileva che tra i pazienti fibromialgici i siti maggiormente interessati dal dolore sono la regione temporale e masseterina, inoltre circa 2/3 di questi riferisce dolore a livello dall'ATM.

---

## ***Dip. Infermieristico e delle Professioni Tecnico-Sanitarie***

*Direttore: Dottoressa Silvia Scelsi*

*“Studi osservazionali per la validazione di strumenti e scale di valutazione”*

### **Descrizione**

Studi osservazionali per la validazione di strumenti e scale di valutazione della complessità assistenziale, dell'organizzazione e della gestione del rischio clinico.

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Questo progetto si sviluppa su più fronti, secondo le priorità e le risorse individuate; i risultati conseguiti nel 2018 sono relativi a:

- la filosofia 'Child and Family Centered Care', con la creazione di questionari per la rilevazione della percezione della centralità del bambino/adolescente e la sua

- famiglia da parte di tre popolazioni: bambini/adolescenti, genitori/famiglie, operatori sanitari.
- L'innovativa gestione della risposta infermieristica ai bisogni di salute dell'assistito, con: la creazione e validazione di uno strumento per la valutazione della complessità assistenziale dell'assistito ricoverato, al fine di garantire una presa in carico infermieristica conforme al livello di complessità individuata e nel setting assistenziale appropriato; la validazione in ambito pediatrico di un questionario relativo allo staffing e le cure mancate; la validazione linguistico-culturale di un questionario per la valutazione dell'applicazione di una metodologia strutturata per la comunicazione sanitaria.

---

*“Studi osservazionali/qualitativi di popolazione o di gestione infermieristica nell'infanzia e nell'adolescenza”*

### **Descrizione**

Studi osservazionali/qualitativi sviluppati in campo infermieristico per una innovativa gestione del paziente pediatrico.

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Questo progetto si sviluppa su più fronti, secondo le priorità e le risorse individuate; i risultati conseguiti nel 2018 sono relativi a:

- la filosofia 'Child and Family Centered Care', con risultati di studi qualitativi relativi al coinvolgimento attivo di assistiti e famiglie nel percorso assistenziale;
- la innovativa gestione della risposta infermieristica ai bisogni di salute dell'assistito, con risultati di studi quantitativi su percorsi assistenziali legati alla gestione di bambini portatori/utilizzatori di presidi e alla mobilitazione dei pazienti in terapia intensiva, sull'educazione sanitaria, sull'educazione terapeutica personalizzata in assistiti con patologia cronica e loro famiglie, e studi qualitativi sui fattori caratterizzanti l'organizzazione e la progettazione dell'assistenza di Unità Operative e Servizi dell'istituto, con l'individuazione di punti di forza e di debolezza dei diversi processi/percorsi, le relative eventuali modifiche necessarie, e la strutturazione/stesura di percorsi assistenziali innovativi con relativa condivisione in corsi formativi specialistici.

---

### ***U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica***

*Direttore: Dottor Riccardo Haupt*

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

### **Obiettivi**

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 i registri di malattia attivi presso la UOSID ed effettuare analisi epidemiologiche per la stima dei rischi per outcome specifici; v) Continuare il supporto scientifico ed amministrativo per le pratiche collegate al CER.

**Descrizione**

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 antiblastiche.

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 Interne**

U.O.C. 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, U.O.S.D. Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia, U.O.C. Laboratorio Analisi, Dipartimento Infermieristico e delle professioni tecnico sanitarie

**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

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Sono continuate le collaborazioni con varie UO dell'Istituto o di altri ospedali su base nazionale o internazionale per fornire supporto metodologico e/o biostatistico all'analisi di studi con loro condivisi. Si sono inoltre portate avanti analisi autonome all'interno dei registri di malattia coordinati dalla UO Epidemiologia e Biostatistica.

In particolare, abbiamo contribuito a studi internazionali riguardanti il rischio di secondi tumori o di riduzione della fertilità in lungo-sopravvivenenti da tumore pediatrico e abbiamo concluso lo sviluppo del Survivorship Passport attualmente disponibile per ogni lungo-sopravvivenente da tumore pediatrico.

Sono state concluse ed avviate nuove revisioni sistematiche secondo Cochrane e meta-analisi su problematiche neonatologiche e fetali.

Il supporto metodologico è stato dato principalmente a studi in campo emato-oncologico, reumatologico, anestesiologicalo, neonatologico, endocrinologico, nefrologico, radiologico e infermieristico.

---



**U.O.S.I.D. Centro Trial**  
**Direttore: Dottor Nicolino Ruperto**

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

**Obiettivi**

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:

- 1) Assistenza e consulenza nella progettazione e realizzazione di studi di fattibilità.
- 2) Supporto nella fase di stesura di protocolli di ricerca, consulenza metodologica e coordinamento e ottimizzazione degli aspetti documentali, regolatori e amministrativi.
- 3) Verifica della conformità alle Good Clinical Practice (GCP) e alle normative nazionale ed europee legate alla ricerca pediatrica.
- 4) Mediazione tra Unità Operative e Promotori al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi previsti dagli studi e degli standard qualitativi dei dati.
- 5) 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**

L'UOSID Centro Trial collaborerà con tutte le UOC/UOSD/UOSID dell'Istituto che ne richiederanno l'intervento, la nostra UOSID 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 Ruperto riveste il ruolo di Vice-Presidente.

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nell'ambito dell'Italian Network for Paediatric Clinical Trials (INCiPiT, [www.incipit-ped.net](http://www.incipit-ped.net)) l'UOSID Centro Trial centro ha ricoperto il ruolo di mediatore nella fase preliminare di indagine di fattibilità per sperimentazioni cliniche sponsorizzate da case farmaceutiche e coordinate dal consorzio.

L'UOSID Centro Trial centro ha inoltre contribuito attivamente nell'ambito dell'iniziativa europea C4C (conect4children, <https://conect4children.org/>), network collaborativo che include l'industria, i partner non industriali e l'Agenzia Europea per i Farmaci (EMA), che ha come obiettivi la promozione e il coordinamento di studi clinici nella popolazione pediatrica. L'UOSID è impegnata in particolare nello sviluppo, preparazione e

finalizzazione di strumenti e modelli documentali standardizzati che dovranno essere adottati dalla comunità della rete C4C al fine di facilitare e armonizzare l'avvio e la conduzione di studi clinici, semplificando quindi il carico amministrativo e burocratico della ricerca scientifica in pediatria.

La UOSID ha inoltre gestito la preparazione e l'invio della documentazione necessaria per l'ottenimento della certificazione degli studi di Fase I come da determine AIFA n. 809/2015 del 19 giugno 2015 e n. 451/2016 del 29 marzo 2016.

---

### ***U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI***

***Direttore: Dottoressa Emanuela Piccotti***

*“Saper essere per saper fare”*

#### **Obiettivi**

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, delinquenziali, 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 particolari 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 Esterne**

Azienda Sanitaria Locale n. 3 Genovese, Azienda Sanitaria Locale n. 4 Chiavarese, Azienda Sanitaria Locale n. 1 Imperiese

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Numero complessivo dei destinatari diretti (cittadini di paesi terzi e/o operatori) raggiunti distinto per genere): 86 pazienti, 9 donne e 77 uomini. Numero di destinatari finali, cittadini di paesi terzi, appartenenti alle 5 nazionalità non comunitarie più frequenti: Nigeria 30, Ghana 11, Costa d'Avorio, 8, Sierra Leone 6, Mali 5. Numero di destinatari finali, cittadini di paesi terzi, distinto per le diverse tipologie di vulnerabilità previste: 21 minori, 3 genitori single con minore, 3 analfabeti, 1 MSNA (Minore Straniero Non Accompagnato).

La dinamica terapeutica risente fortemente del livello di fiducia che l'utente ha stabilito in primis con l'equipe di educatori. Diventa di conseguenza fondamentale stabilire una relazione positiva e di collaborazione con l'equipe. Educatori referenti e responsabili di struttura, eventuali tutori e assistenti sociali, sono attori fondamentali con i quali collaborare. Per il ragazzo, soprattutto se minore, essi diventano indispensabili nel processo di traduzione della realtà attuale e futura. La concertazione tra i professionisti coinvolti è il principale strumento terapeutico. Il limite principale del progetto risiede nella presenza non strutturata o controllata della figura del mediatore. Il punto di forza

principale consiste nella possibilità di agile accesso da parte dei pazienti, senza la necessità di passare dal SSN.  
Studio concluso nel 2018.

---

### ***U.O.S.D. Centro Nutrizionale***

*Direttore: Dottor Paolo Fiore*

*“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”*

#### **Obiettivi**

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 in soggetti ospedalizzati per il periodo di FMD per verificare i benefici della restrizione calorica nei diversi trials clinici che verranno organizzati.

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Endocrinologia, U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica ed endoscopia digestiva, U.O.C. Laboratorio di Oncologia, U.O.C. Laboratorio Analisi

#### **Collaborazioni Esterne**

University of Southern California

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Sono state definite le caratteristiche nei costituenti energetici e in macro e micronutrienti della FMD per 2 fasce di età, maschi e femmine, 10-13 anni e 14-18 anni per somministrare in sicurezza i cicli di FMD necessari. Tale approccio di manipolazione nutrizionale verrà applicato nel Trial riguardante pazienti DM1 in esordio di malattia:

*“La dieta mima digiuno quale strategia terapeutica volta a migliorare la secrezione di insulina endogena ed inibire i processi autoimmuni in pazienti di età pediatrica affetti da diabete di tipo 1 neodiagnosticato”, Ricerca Corrente anni 2019-2021, della Clinica Pediatrica dell’Università di Genova recentemente approvata.*

---

### ***U.O.S.D. Centro di Dialisi***

*Direttore: Dottor Enrico Verrina*

*“Studi Proteomici e Metabolomici in esosomi isolati da effluenti peritoneali di bambini uremici ed analisi immunologica degli elementi cellulari presenti in tali effluenti”*

#### **Obiettivi**

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**

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.

Il Servizio di Dialisi Peritoneale dell'Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Padova per la raccolta di campioni di effluente peritoneale da analizzare.

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel 2018 abbiamo deciso di focalizzare la caratterizzazione metabolomica dell'effluente peritoneale (EP) e di quella proteomica degli esosomi purificati dallo stesso fluido biologico sui pazienti affetti da glomerulo sclerosi focale (GSF) in quanto è stato ipotizzato in precedenti studi che tale patologia sia associata ad un maggior rischio di

fibrosi/sclerosi peritoneale (Vidal E, Verrina E. Nephrol Dial Transplant. 2013 Jun;28(6):1603-9). E' stato quindi coinvolto nello studio un altro Centro di Nefrologia Pediatrica (v. Collaborazioni Esterne) al fine di raccogliere un numero di pazienti sufficiente a confrontare un gruppo di pazienti con GSF con un gruppo di pazienti con patologia renale di altra natura.

Nell'attesa di completare la raccolta del numero adeguato dei campioni sono state costruite le "librerie sperimentali" di metaboliti dell'EP necessarie per l'identificazione del metaboloma di questo fluido. Inoltre per ogni campione di EP già in nostro possesso è stata isolata la frazione esosomiale con tecniche di ultracentrifugazione utilizzando una metodica in gradiente di saccarosio messa a punto presso questo Laboratorio che consente la purificazione di questa frazione cellulare con lo stesso grado di purezza della citometria di flusso. (Santucci L, Bruschi M, et al. Pitfalls in the publication of extracellular vesicles from biological fluids: protocols revisited. Scientific Reports: 2019 in press).

---

### ***U.O.S.D. Centro di Chirurgia Ricostruttiva e della Mano***

*Direttore: Dottor Filippo M. Senes*

*"Studio delle reinnervazione di distretti muscolari per mezzo di transfer nervosi nelle lesioni ostetriche del plesso brachiale"*

#### **Obiettivi**

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, sviluppate 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**

U.O.C. Ortopedia, U.O.C. Neuropsichiatra infantile, U.O.C. Chirurgia Pediatrica, U.O.C. Neurochirurgia, U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione, U.O.C. Radiologia, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica

#### **Collaborazioni Esterne**

Gruppo di studio dei nervi periferici e del plesso brachiale della Società Italiana di Microchirurgia

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

A) Selezione dei gruppi di studio:

- Interventi chirurgici relativi
- valutazione clinica e per immagini
- selezione dei pazienti nei due gruppi
- recupero dati retrospettivo e del pre e postintervento

B) Preparazione PDTA Gaslini sulle paralisi ostetriche (in collaborazione con UO Clinica NPI) in consegna 2019.

C) Preparazione Congresso Nazionale SIM 2019 Genova 21-23 Novembre 2019  
Accreditamento ECM in corso.

In corso di stampa

Filippo M. Senes, Nunzio Catena, Chiara Arrigoni PALLIATIVE SURGERY IN OBSTETRICAL BRACHIAL PLEXUS PALSY In "Pediatric Hand" Ed.Pajardi G.E. Springer Ed.

---

### ***U.O.S.D. Centro di Anestesiologia, Terapia del dolore acuto e procedurale***

*Direttore: Dottor Giovanni Montobbio*

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

#### **Obiettivi**

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**

U.O.C. Ematologia, U.O.C. Oncologia, U.O.C. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica, U.O.C. Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso

**Collaborazioni Esterne**

Ospedale Meyer – Firenze, Boston Children Hospital – Boston (MA), USA

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

I risultati raggiunti dimostrano che l'obiettivo primario del progetto è stato raggiunto. Infatti nel corso del 2018 sono state eseguite

436 sedazioni procedurali al di fuori delle sale operatorie di cui:

- n° 256 nel dipartimento emato-oncologico
- n° 180 presso reparti, day hospital e ambulatori dell'Istituto

tutti questi pazienti non sono stati inviati alle sale operatorie raggiungendo dunque anche gli obiettivi secondari

Altri elementi utili sono:

si è trattato di 37 diverse tipologie di procedure dolorose, invasive e/o stressanti per pazienti in età pediatrica eseguite in sedazione.

I diversi reparti richiedenti la sedazione per la procedura di volta in volta programmata (con nuove collaborazioni sorte nel 2018) sono stati 21

Gli operatori medici coinvolti nella sedazione al di fuori della sala operatoria sono stati tutti medici anestesisti afferenti alla UOC Centro di Anestesiologia e Terapia del Dolore acuto e procedurale, mentre il personale infermieristico è stato esclusivamente quello dedicato al progetto con esperienza di assistenza alle sedazioni profonde e certificazione avanzata (EPALS o EPILS).

Le sedazioni procedurali al di fuori delle sale operatorie sono state tutte eseguite nel rispetto delle linee guida aziendali in tema di sedazione procedurale

Il rispetto delle procedure di sicurezza e l'accurata selezione dei pazienti, oltre naturalmente alla professionalità degli operatori, hanno permesso lo svolgimento di tutte le sedazioni procedurali in assenza di complicazioni.

*“Outcome a breve e lungo termine in anestesiologia pediatrica e neonatale”*

**Descrizione**

Studi in cui l'obiettivo primario è la valutazione dell'outcome a breve e a lungo termine in anestesiologia pediatrica e neonatale.

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Lo studio GAS è stato appena completato con due importanti pubblicazioni su Lancet. Un'ora di anestesia somministrata sotto le 60 settimane di età gestazionale per intervento di ernia inguinale non ha un impatto significativo sul quoziente intellettivo misurato a 2 e 5 anni di età.

***U.O.S.D. Centro di Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica***

*Direttore: Dottor Andrea Moscatelli*

*“L'ECMO nel neonato e nel bambino”*

**Descrizione**

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



### **Collaborazioni Esterne**

Division of Critical Care, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA, Department of Clinical Neurosciences, Cambridge University, UK

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Andrea Moscatelli, MD; Francesca Febbo, MD; Silvia Buratti, MD; Stefano Pezzato, MD; Francesca Bagnasco, BS; Elisabetta Lampugnani, MD; Halkawt Nuri, MD; Francesca Buffelli, MD; Chiara Grasso, MD; Elio Castagnola, MD

Intensivists Performed Percutaneous Bicaval Double-Lumen Echo-Guided Extracorporeal Membrane Oxygenation Cannulation at Bedside in Newborns and Children: A Retrospective Analysis

Pediatric Critical Care Medicine, in press

Pezzato S, Robba C, Buratti S, Marrocco R, Febbo F, Piatelli G, Moscatelli A, Tuo P  
Feasibility of optimal arterial blood pressure determination for cerebral autoregulation monitoring in neonates and children: first experience in Italy.

ICRAN-2018, International Conference on Recent Advances on Neurotraumatology, Napoli, 20-22

Giugno 2018.

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. 2018 Jul;37(7):624-626. doi: 10.1097/INF.0000000000001873.

EuroELSO congress, Prague, 23-26 Maggio, 2018. Basic Neonatal and Pediatric ECMO course: Anticoagulation, Indication for VV ECMO, Management and Monitoring of VV ECMO.

---

### ***U.O.S.D. Centro Allergologia***

*Direttore: Dottoressa Mariangela Tosca*

*“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”*

#### **Obiettivi**

- I. Valutare la percentuale di soggetti con asma controllata, parzialmente controllata e non controllata che afferiscono ai centri pediatrici partecipanti allo studio “Control’Asma”.
- II. Valutare come il grado di controllo correla con la funzionalità respiratoria e la percezione del soggetto, e dei relativi genitori, misurata mediante scale “VAS” o altri test validati (act, c-act).
- III. 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 comorbidità (allergie, infezioni respiratorie, patologia da reflusso, obesità, 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**

U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

**Collaborazioni Esterne**

Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano, Policlinico Ospedale San Martino, Genova, Ospedale Niguarda, Milano, Il Università degli Studi di Napoli, Università degli Studi di Padova, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, S.C. Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Policlinico Umberto 1, Università Sapienza, Roma, P.O.C. SS. Annunziata, Istituti Ospedalieri Bergamaschi Policlinico San Pietro, Università "Magna Graecia" di Catanzaro, Azienda ospedaliero-universitaria di Parma, Università di Parma, Policlinico Tor Vergata, AOU Consorziale "Policlinico- Giovanni XXIII" - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Sono stati analizzati i dati raccolti in 333 bambini reclutati in 10 centri allergologici di terzo livello. Il livello di controllo dell'asma è stato analizzato dal punto di vista del medico (classificazione del controllo sulla base delle LG GINA) e dal punto di vista dei pz. (attraverso l'Asthma Control Test - ACT). Il 45% dei pz. è stato considerato dal medico come non controllato o poco controllato, ma tale percentuale sale al 77% nella

valutazione soggettiva del pz. Dei 22 pz. con asma non controllato secondo il medico, il 9% in realtà si sente controllato (ACT normale). Dei 91 pz che secondo il medico sono ben controllati, oltre il 50% di questi sente di non avere raggiunto il controllo completo della malattia. Tutto ciò a fronte di prove di funzionalità respiratoria risultate nella norma (ostruzione bronchiale solo nel 13%). Ciò suggerisce che ci sia una diversa valutazione e percezione dei sintomi e del controllo della malattia da parte del medico e da parte del pz. La spirometria non ci aiuta da sola a discriminare i controllati dai non controllati. Quest'aspetto rende necessario analizzare più attentamente le modalità di comunicazione del piano terapeutico al pz. ed alla famiglia, condividendo le decisioni terapeutiche e valutando attentamente l'approccio alla terapia da parte del pz. e dei suoi genitori, implementando così l'aderenza.

---

### ***U.O.S.D. Psicologia***

*Direttore: Dottoressa Cristina Venturino*

*“Studio dei potenziali evocati somato-sensoriali a media e lunga latenza nella popolazione adolescenziale con non suicidal Self Injury (NSSI)”*

#### **Obiettivi**

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**

U.O.C. Neuropsichiatria infantile

#### **Collaborazioni Esterne**

Università degli Studi di Genova

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

We studied 12 adolescents (mean age 14 ys  $\pm$  1 ys), presenting NSSI. We divided the sample in two groups (frequent NSSI - fNSSI and occasional NSSI - oNSSI) based on the Risk-Taking and Self-Harm Inventory for Adolescents (RITSHIA) for evaluated presence and severity of NSSI (cut off at Self-Harm subscale 16).

Analyzing LL-SSEP we recorded not significant differences in latency of N60 and N70 and amplitude of N140, but fNSSI presented less representation and distribution with less amplitude of N60-N70 and increase latency of N140. Features of LL-SSEP correlate with the ability of mentalization and the intensity of NSSI behavior.

Lo studio si è concluso nel dicembre 2018; è stato sottomesso alla rivista “Neuropsychiatry” attualmente in fase di pubblicazione.

---

---

**Elenco pubblicazioni scientifiche anno 2018**

---

- 1) Parodi Stefano, Haupt Riccardo. A short defence of p-value and statistical significance. *Medicina del Lavoro* 2018; 109 (2): 157-158. IF grezzo: 0.741; IF Ministeriale: 0.5.
- 2) Risso Francesco Maria, Castagnola Elio, Bandettini Roberto, Minghetti Diego, Pagani Laura, Ramenghi Luca Antonio. Group B Streptococcus late onset sepsis in very low birth weight newborns 10 years experience. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018; 31 (1): 18-20. IF grezzo: 1.493; IF Ministeriale: 1.
- 3) Collord Grace, Park Naomi, Podestà Marina, Dagnino Monica, Cilloni Daniela, Jones David, Varela Ignacio, Frassoni Francesco, Vassiliou George S. Clonal haematopoiesis is not prevalent in survivors of childhood cancer. *British Journal of Haematology* 2018; 181 (4): 537-539. IF grezzo: 5.128; IF Ministeriale: 3.
- 4) Avanzini Stefano, Pio L., Erminio Giovanni, Granata Claudio, Holmes K., Gambart M., Buffa P., Castel V., Valteau Couanet D., Garaventa Alberto, Pistorio Angela, Cecchetto G., Martucciello Giuseppe, Mattioli Girolamo, Sarnacki S.. Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes. *Pediatric Blood & Cancer* 2017; 64 (11). IF grezzo: 2.646; IF Ministeriale: 4.8.
- 5) Bellini Carlo, Ramenghi Luca Antonio. A customized iNO therapy device for use in neonatal emergency transport. *Pediatrics and Neonatology* 2018; 59 (1): 91-93. IF grezzo: 1.232; IF Ministeriale: 2.
- 6) Yalcinkaya Fatos, Bonthuis Marjolein, Erdogan Beyza Doganay, van Stralen Karlijn J, Baiko Sergey, Chehade Hassib, Maxwell Heather, Montini Giovanni, Rönholm K, Sørensen S., Schwartz, Ulinski Tim, Verrina Enrico, Weber Stefanie, Harambat J, Schaefer Franz, Jager Kitty J, Groothoff Jaap W. Outcomes of renal replacement therapy in boys with prune belly syndrome findings from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatric Nephrology* 2018; 33 (1): 117-124. IF grezzo: 2.627; IF Ministeriale: 3.
- 7) Lombardi Laura, Bruder Elisabeth, Pio Luca, Nozza Paolo, Thai Elena, Lerone Margherita, Del Rossi Carmine, Mattioli Girolamo, Silini Enrico Maria, Paraboschi Irene, Martucciello Giuseppe. Diagnostic Criteria of Pediatric Intestinal Myopathies. *Journal of Pediatric Gastroenterology And Nutrition* 2018; 66 (3): 383-386. IF grezzo: 2.752; IF Ministeriale: 6.
- 8) Gilad V, Santoro Francesco, Ribera E, Calevo Maria Grazia, Cipriani A, Pasquè A, Chierchia SL. Cardiac surgery in adults with high-surgical complexity CHD: results of a network collaborative programme. *Cardiology in the Young* 2018; 28 (1): 101-107. IF grezzo: 0.978; IF Ministeriale: 0.8.
- 9) Boschetti Egisto, D'Amato Alfonsina, Candiano Giovanni, Righetti Pier Giorgio. Protein biomarkers for early detection of diseases The decisive contribution of combinatorial peptide ligand libraries. *Journal of Proteomics* 2018; 188: 1-14. IF grezzo: 3.722; IF Ministeriale: 3.6.
- 10) Bonomi M., Vezzoli V., Krausz C., Guizzardi F., Vezzani S., Simoni M., Bassi I., Duminuco P., Di Iorgi Natascia, Giavoli C., Russo G., Moro M., Isidori A.M., Mancini A., Salerno M., MAGHNIE Mohamad, Persani L., Ambrosio M.R., Arosio M., Balsamo A., Beck-Peccoz P., Bizzarri C., Boschetti M., Brunani A., Brunelli V., Cappa M., Colombo P., Corbetta S., Corona G., Fabbri A., Ghezzi M., Giacomozzi C., Giusti M., Grosso E., Guabello G., Grugni G., Lania A., Larizza L., Lombardi V., Mantovani G., Marelli S.,

- Mencarelli M.A., Motta G., Pontecorvi A., Porcelli P., Rossi G., Sala E., Sirchia F., Spada A., Weber G. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *European Journal of Endocrinology* 2018; 178 (1): 23-32. IF grezzo: 4.333; IF Ministeriale: 3.6.
- 11) Bellini Carlo, Pasquarella Michela, Ramenghi Luca Antonio, Ambrosino Daniela, Sciomachen Anna F.. Evaluation of neonatal transport in a European country shows that regional provision is not cost-effective or sustainable and needs to be re-organised. *Acta Paediatrica* 2018; 107 (1): 57-62. IF grezzo: 2.58; IF Ministeriale: 6.
  - 12) Paladini Dario, Pistorio Angela, Wu L. H., Meccariello G., Lei T., Tuo Giulia, Donarini G., Marasini Maurizio Francesco, Xie H. N.. Prenatal diagnosis of total and partial anomalous pulmonary venous connection multicenter cohort study and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2018; 52 (1): 24-34. IF grezzo: 5.654; IF Ministeriale: 4.8.
  - 13) Romanisio Giulia, Salina Alessandro, Aloï Concetta, Schiaffino Maria Cristina, Virgone Alfredo, d'Annunzio Giuseppe. A mild impairment of K<sup>+</sup>ATP channel function caused by two different ABCC8 defects in an Italian newborn. *Acta Diabetologica* 2018; 55 (2): 201-203. IF grezzo: 3.126; IF Ministeriale: 4.
  - 14) Fidler M.M., Reulen R.C., Winter D.L., Allodji R.S., Bagnasco Francesca, Bardi E., Bautz A., Bright C.J., Byrne J., Feijen E.A.M., Garwicz S., Grabow D., Gudmundsdottir T., Guha J., Haddy N., Jankovic M., Kaatsch P., Kaiser M., Kuonen R., Linge H., Hawkins M.M.. Risk of subsequent bone cancers among 69 460 five-year survivors of childhood and adolescent cancer in Europe. *Journal of the National Cancer Institute* 2018; 110 (2): 183-194. IF grezzo: 11.238; IF Ministeriale: 6.743.
  - 15) Sasso Loredana, Bagnasco Annamaria, Petralia Paolo, Scelsi Silvia, Zanini Milko, Catania Gianluca, Aleo Giuseppe, Dasso Nicoletta, Rossi Silvia, Watson Roger, Sermeus Walter, Icardi Giancarlo, Aiken Linda H. RN4CAST@IT-Ped Nurse staffing and children's safety. *Journal of Advanced Nursing* 2018; 74 (6): 1223-1225. IF grezzo: 2.267; IF Ministeriale: 4.8.
  - 16) Ticchi Davide, Eisinger Robert S, Pilegaard Hans K, Torre Michele, Sesia Sergio B, Infante Maurizio, Voulaz Emanuele, Quesada Mauricio Arce, Sisask Merike. Evaluating interest in narrative therapy for decision making about pectus excavatum treatment. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2018; 26 (2): 271-275. IF grezzo: 1.756; IF Ministeriale: 1.2.
  - 17) Italian Pediatric Allergy Network (I-PAN) Gruppo, Cipriani F, Mastorilli C, Tripodi S, Ricci G, Perna S, Panetta V, Asero R, Dondi A, Bianchi A, Maiello N, Miraglia Del Giudice M, Frediani T, Macrì F, Lucarelli S, Dello Iacono I, Patria M F, Varin E, Peroni D, Chini L, Moschese V, Bernardini R, Pingitore G, Pelosi U, Tosca Maria Angela, Paravati F, Sfika I, Businco A Di Rienzo, Povesi Dascola C, Comberiati P, Frediani S, Lambiase C, Verga M C, Faggian D, Plebani M, Calvani M, Caffarelli C, Matricardi P M. Diagnostic relevance of IgE sensitization profiles to eight recombinant Phleum pratense molecules. *Allergy* 2018; 73 (3): 673-682. IF grezzo: 6.048; IF Ministeriale: 1.8.
  - 18) Licari A., Castagnoli R., Brambilla I., Marseglia A., Tosca Maria Angela, Marseglia G.L., Ciprandi G.. New approaches for identifying and testing potential new anti-asthma agents. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2018; 13 (1): 51-63. IF grezzo: 4.692; IF Ministeriale: 3.6.
  - 19) Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, Ghiggeri Gian Marco, Napodano P, D'Amico M, Stellato T, Brugnano R, Ravera F, Rolla D, Pesce G, Giovenzana M E, Londrino F, Cantaluppi V,

- Pregolato F, Volpi A, Rombolà G, Moroni G, Ortisi G, Sinico Renato A. Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *Journal of Nephrology* 2018; 31 (2): 271-278. IF grezzo: 2.724; IF Ministeriale: 2.4.
- 20) Bellini Carlo, Ramenghi Luca Antonio. The neonatal transport index could be used as a reference tool for the Italian perinatal care regionalisation plan. *Acta Paediatrica* 2018; 107 (5): 902. IF grezzo: 2.58; IF Ministeriale: 3.
- 21) Wong M. C.Y., Piaggio Giorgio, Damasio Maria Beatrice, Molinelli C., Ferretti S. M., Pistorio Angela, Ghiggeri Gian Marco, Degl'Innocenti Maria Ludovica, Canepa Alberto, Incarbone V., Mattioli Girolamo. Hydronephrosis and crossing vessels in children. Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy. *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14 (1): 68.e1-68.e6. IF grezzo: 1.935; IF Ministeriale: 4.
- 22) Vivier P.-H., Augdal T.A., Avni F.E., Bacchetta J., Beetz R., Bjerre A.K., Blickman J., Cochat P., Coppo R., Damasio B., Darge K., El-Ghoneimi A., Hoebeke P., Läckgren G., Leclair M.-D., Lobo M.-L., Manzoni G., Marks S.D., Mattioli Girolamo, Mentzel H.-J., Mouriquand P., Nevés T., Ntoulia A., Ording-Muller L.-S., Oswald J., Papadopoulou F., Porcellini G., Ring E., Rösch W., Teixeira A.F., Riccabona M.. Standardization of pediatric uroradiological terms: a multidisciplinary European glossary. *Pediatric Radiology* 2018; 48 (2): 291-303. IF grezzo: 1.826; IF Ministeriale: 2.4.
- 23) Vidal E., Chesnaye N.C., Paglialonga F., Minale B., Leozappa G., Giordano M., Gianoglio B., Corrado C., Roperto R.M., Chimenz R., Mencarelli F., Ratsch I.-M., Murer L., Italian Registry for Paediatric Chronic Dialysis, Verrina Enrico. A propensity-matched comparison of hard outcomes in children on chronic dialysis. *European Journal of Pediatrics* 2018; 177 (1): 117-124. IF grezzo: 2.242; IF Ministeriale: 3.2.
- 24) Bruschi Maurizio, Santucci Laura, Ravera S., Bartolucci M., Petretto Andrea, Calzia D., Ghiggeri Gian Marco, Ramenghi Luca Antonio, Candiano Giovanni, Panfoli I. Metabolic Signature of Microvesicles from Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells of Preterm and Term Infants. *Proteomics Clinical Applications* 2018; 12 (3). IF grezzo: 3.567; IF Ministeriale: 6.
- 25) Rossi Giovanni M., Bonatti Francesco, Adorni Alessia, Alberici Federico, Bodria Monica, Bonanni Alice, Ghiggeri Gian Marco, Martorana Davide, Vaglio Augusto. FCGR2A single nucleotide polymorphism confers susceptibility to childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome. *Immunology Letters* 2018; 193: 11-13. IF grezzo: 2.436; IF Ministeriale: 1.6.
- 26) PanCareSurFup Consortium Gruppo, Bright Chloe J, Hawkins Mike M, Winter David L, Alessi Daniela, Allodji Rodrigue S, Bagnasco Francesca, Bårdi Edit, Bautz Andrea, Byrne Julianne, Feijen Elizabeth A M, Fidler Miranda M, Garwicz Stanislaw, Grabow Desiree, Gudmundsdottir Thorgerdur, Guha Joyeeta, Haddy Nadia, Jankovic Momcilo, Kaatsch Peter, Kaiser Melanie, Kuehni Claudia E, Linge Helena, Øfstaas Hilde, Ronckers Cecile M, Skinner Roderick, Teepen Jop C, Terenziani Monica, Vu-Bezin Giao, Wesenberg Finn, Wiebe Thomas, Sacerdote Carlotta, Jakab Zsuzsanna, Haupt Riccardo, Lähteenmäki P, Zaletel Lorna Zadravec, Kuonen Rahel, Winther Jeanette F, de Vathaire Florent, Kremer Leontien C, Hjorth Lars, Reulen Raoul C. Risk of Soft-Tissue Sarcoma Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Europe.

- Journal of the National Cancer Institute 2018; 110 (6): 649-660. IF grezzo: 11.238; IF Ministeriale: 6.743.
- 27) Lata Sneh, Marasa Maddalena, Li Yifu, Fasel David A, Groopman Emily, Jobanputra Vaidehi, Rasouly Hila, Mitrotti Adele, Westland Rik, Verbitsky Miguel, Nestor Jordan, Slater Lindsey M, D'Agati Vivette, Zaniew Marcin, Materna-Kirylyuk Anna, Lugani Francesca, Caridi Gianluca, Rampoldi Luca, Mattoo Aditya, Newton Chad A, Rao Maya K, Radhakrishnan Jai, Ahn Woon, Canetta Pietro A, Bomback Andrew S, Appel Gerald B, Antignac Corinne, Markowitz Glen S, Garcia Christine K, Kirylyuk Krzysztof, Sanna-Cherchi Simone, Gharavi Ali G. Whole-Exome Sequencing in Adults With Chronic Kidney Disease A Pilot Study. *Annals of Internal Medicine* 2018; 168 (2): 100-109. IF grezzo: 19.384; IF Ministeriale: 11.63.
- 28) Caridi Gianluca, Maout Abdelbasset, Artan Reha, Campagnoli Monica, Lugani Francesca, El Amine Abada Mohamed, Sayar Ersin, Galliano Monica, Minchiotti Lorenzo. Congenital analbuminemia in unrelated algerian and Turkish families is caused by the same molecular defect in the albumin gene. *Annals of Laboratory Medicine* 2018; 38 (2): 185-188. IF grezzo: 1.916; IF Ministeriale: 1.
- 29) Bakaloglu S.A., Özdemir A.Y., Paglialonga F., Stefanidis C.J., Askiti V., Vidal E., Ariceta G., Melek E., Verrina Enrico, Printza N., Vondrak K., Zurowska A., Zagodzón I., Ekim M., Özmert E.N., Dufek S., Jankauskiene A., Schmitt C.P., Lévai E., Vande Walle J., Canpolat N.. Vaccination Practices in Pediatric Dialysis Patients Across Europe. A European Pediatric Dialysis Working Group and European Society for Pediatric Nephrology Dialysis Working Group Study. *Nephron* 2018; 138 (4): 280-286. IF grezzo: 2.203; IF Ministeriale: 2.
- 30) Basso M., Camurri V., Frediani P., Boero Silvio. A rare case of tibial hemimelia, surgical technique and clinical results. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 2018; 52 (4): 315-319. IF grezzo: 0.637; IF Ministeriale: 1.
- 31) Bellini Carlo, De Angelis L., Cabano R., Ramenghi Luca Antonio. Letter to the editor. *Journal of Pediatric Surgery* 2018; 53 (3). IF grezzo: 2.128; IF Ministeriale: 2.
- 32) Castagnola Elio, Gargiullo Livia, Loy Anna, Tatarelli Paola, Caviglia Ilaria, Bandettini Roberto, Grasso Chiara, Lampugnani Elisabetta, Pezzato Stefano, Tuo Pietro, Moscatelli Andrea. Epidemiology of Infectious Complications During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children A Single-Center Experience in 46 Runs. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2018; 37 (7): 624-626. IF grezzo: 2.305; IF Ministeriale: 4.
- 33) Sanna-Cherchi Simone, Westland Rik, Ghiggeri Gian Marco, Gharavi Ali G. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Journal of Clinical Investigation* 2018; 128 (1): 4-15. IF grezzo: 13.251; IF Ministeriale: 7.951.
- 34) on behalf of the SIGENP IBD Working Group Gruppo, Aloï Marina, Bramuzzo Matteo, arrigo serena, Romano Claudio, D'Arcangelo Giulia, Lacorte Doriana, Gatti Simona, Illiceto Maria T., Zucconi Francesca, Dilillo Dario, Zuin Giovanna, Knafelz Daniela, Ravelli Alberto, Cucchiara Salvatore, Alvisi Patrizia. Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Ulcerative Colitis A Real-life Experience from the SIGENP-IBD Registry. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018; 66 (6): 920-925. IF grezzo: 2.752; IF Ministeriale: 3.
- 35) Maghnie Mohamad, Labarta J, Koledova Ekaterina, Rohrer Tilman R. Short stature diagnosis and referral. *Frontiers in Endocrinology* 2018; 8: 374. IF grezzo: 3.519; IF Ministeriale: 4.

- 
- 36) Calzia D., Degan P., Caicci F., Bruschi M., Manni L., Ramenghi Luca Antonio, Candiano Giovanni, Traverso CE., Panfoli I. Modulation of the rod outer segment aerobic metabolism diminishes the production of radicals due to light absorption. *Free Radical Biology and Medicine* 2018; 117: 110-118. IF grezzo: 6.02; IF Ministeriale: 4.8.
- 37) Bonanni Alice, Calatroni Marta, D'Alessandro Matteo, Signa Sara, Bertelli Enrica, Cioni Michela, Di Marco Eddi, Biassoni Roberto, Caridi Gianluca, Ingrasciotta Giulia, Bertelli Roberta, Di Donato Armando, Bruschi Maurizio, Canepa Alberto, Piaggio Giorgio, Ravani Pietro, Ghiggeri Gian Marco. Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2018; 84 (6): 1238-1249. IF grezzo: 3.838; IF Ministeriale: 6.
- 38) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) Gruppo, Brunner Hermine I, Tzaribachev Nikolay, Vega-Cornejo Gabriel, Louw Ingrid, Berman Alberto, Calvo P. Inmaculada, Antòn Jordi, Ávila-Zapata Francisco, Cuttica Rubin, Horneff Gerd, Foeldvari Ivan, Keltsev Vladimir, Kingsbury Daniel J, Viola Diego Oscar, Joos Rik, Lauwerys Bernard, Paz G. Maria Eliana, Rama Maria Elena, Wouters Carine, Bohnsack John, Breedts Johannes, Fischbach Michel, Lutz Thomas, Minden Kirsten, Miraval Tatiana, Ally Mahmood M T M, Rubio-Pérez Nadina, Solau Gervais Elisabeth, van Zyl Riana, Li Xiaohui, Nys Marleen, Wong Robert, Banerjee Subhashis, Lovell Daniel J, Martini Alberto, Ruperto Nicolino. Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis & Rheumatology* 2018; 70 (7): 1144-1154. IF grezzo: 7.873; IF Ministeriale: 4.8.
- 39) PanCareSurFup Consortium Gruppo, Grabow Desiree, Kaiser Melanie, Hjorth Lars, Byrne Julianne, Alessi Daniela, Allodji Rodrigue S, Bagnasco Francesca, Bàrdi Edit, Bautz Andrea, Bright Chloe J, de Vathaire Florent, Feijen Elizabeth A M, Garwicz Stanislaw, Hagberg Oskar, Haupt Riccardo, Hawkins Mike M, Jakab Zsuzsanna, Kremer Leontien C M, Kuehni Claudia E, Kuonen Rahel, Lähteenmäki P. Maria, Reulen Raoul C, Ronckers Cécile M, Sacerdote Carlotta, Vu-Bezin Giao, Wesenberg Finn, Wiebe Thomas, Winter David L, Winther Jeanette Falck, Zaletel Lorna Zdravec, Kaatsch Peter. The PanCareSurFup cohort of 83,333 five-year survivors of childhood cancer a cohort from 12 European countries. *European Journal of Epidemiology* 2018; 33 (3): 335-349. IF grezzo: 7.023; IF Ministeriale: 3.6.
- 40) Bracco Fabrizio, De Tonetti Gabriele, Masini Michele, Passarelli Marcello, Geretto Francesca, Celleno Danilo. Crisis resource management in the delivery room Development of behavioral markers for team performance in emergency simulation. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018; 15 (3): E439. IF grezzo: 2.145; IF Ministeriale: 2.4.
- 41) Patti Giuseppa, Giaccardi Marta, Capra Valeria, NAPOLI FLAVIA, Cangemi Giuliana, Notarnicola Sara, Guzzetti Sara, Russo Silvia, MAGHNIE Mohamad, DI IORGI NATASCIA. Clinical Manifestations and Metabolic Outcomes of Seven Adults With Silver-Russell Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 103 (6): 2225-2233. IF grezzo: 5.789; IF Ministeriale: 6.
- 42) Wong Michela Cing Yu, Damasio Maria Beatrice, Piaggio Giorgio, Mattioli Girolamo. Response to "Re Hydronephrosis and crossing vessels in children Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and



- magnetic resonance urography diagnostic accuracy". *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14 (2): 204. IF grezzo: 1.935; IF Ministeriale: 2.
- 43) Toma P., Secinaro A., Sacco Oliviero, Curione D., Cutrera R., Ullmann N., Granata Claudio. CT features of diffuse lung disease in infancy. *Radiologia Medica* 2018; 123 (8): 577-585. IF grezzo: 1.819; IF Ministeriale: 2.
- 44) Bellini Carlo, Cabano Rita, De Angelis Laura C., Bellini Tommaso, Calevo Maria Grazia, Gandullia Paolo, Ramenghi Luca Antonio. Octreotide for congenital and acquired chylothorax in newborns A systematic review. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2018; 54 (8): 840-847. IF grezzo: 1.449; IF Ministeriale: 2.
- 45) Disma Nicola Massimo, Withington Davinia, McCann Mary Ellen, Hunt Rodney Wayne, Arnup Sarah Jane, Izzo Francesca, de Graaff Jurgen C, Mattioli Girolamo, Morton Neil, Frawley Geoff, Davidson Andrew, Lynn Anne, Szmuk Peter, Thomas Joss John, Ragg Philip, Pini Prato Alessio, GAS Consortium. Surgical practice and outcome in 711 neonates and infants undergoing hernia repair in a large multicenter RCT Secondary results from the GAS Study. *Journal of Pediatric Surgery* 2018; 53 (9): 1643-1650. IF grezzo: 2.128; IF Ministeriale: 3.2.
- 46) For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Bovis Francesca, Consolaro Alessandro, Pistorio Angela, Garrone Marco, Scala Silvia, Patrone Elisa, Rinaldi Mariangela, Villa Luca, Martini Alberto, Ravelli Angelo, Ruperto Nicolino. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries review of the general methodology. *Rheumatology International* 2018; 38: May-2017. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 47) Consolaro Alessandro, Bovis F., Pistorio Angela, Cimaz R., De Benedetti F., Miniaci A., Corona F., Gerloni V., Martino S., Pastore S., Barone P., Pieropan S., Cortis E., Podda R.A., Gallizzi R., Civino A., Torre F.L., Rigante D., Consolini R., Maggio M.C., Magni-Manzoni S., Perfetti F., Filocamo G., Toppino C., Licciardi F., Garrone Marco, Scala Silvia, Patrone Elisa, Tonelli Monica, Tani Daniela, Ravelli Angelo, Martini Alberto, For the PRINTO, Ruperto Nicolino. The Italian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl. 1): 251-258. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 48) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Holzinger Dirk, Foell Dirk, Horneff Gerd, Foeldvari Ivan, Tzaribachev Nikolay, Tzaribachev Catrin, Minden Kirsten, Kallinich Tilmann, Ganser Gerd, Clara Lucia, Haas Johannes-Peter, Hügler Boris, Huppertz Hans-Iko, Weller Frank, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The German version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 211-218. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 49) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Pratsidou-Gertsi Polyxeni, Trachana Maria, Kanakoudi-Tsakalidou Florence, Tsitsami Elena, Tsinti Maria, Vougiouka Olga, Siamopoulou Antigoni, Alfantaki Sapfo, Stavrakidou Maria, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Greek version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 219-226. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 50) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Flato Berit, Rygg Marite, Nordal Ellen Berit, Røisland Mona, Ødegård Hanne Beate, Hoftun

- Gry B, Songstad Nils Thomas, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Norwegian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 291-298. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 51) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, de Inocencio Jaime, Anton Jordi, Calvo Penades Inmaculada, Mesa Del Castillo Bermejo Pablo, Alcobendas Rosa, Boteanu Alina Lucica, Bou Rosa, Iglesias Estibaliz, González Fernandez María Isabel, Lopez Montesinos Berta, Santin Palmira, Alcaiz Rodriguez Paula, Lorente Sanchez Maria Jose, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Castilian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 91-98. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 52) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Demirkaya Erkan, Ozen Seza, Sozeri Betul, Ayaz Nuray Aktay, Kasapcopur Ozgur, Unsal Erbil, Makay Balahan Bora, Barut Kenan, Fidanci Berna Eren, Simsek Dogan, Cakan Mustafa, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Turkish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 395-402. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 53) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Aggarwal Amita, Khubchandani Raju, Sawhney Sujata, Rahman Mujeeb T, Agarwal Manjari, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Hindi version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 235-242. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 54) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Harjacek Miroslav, Lamot Lovro, Lamot Mirta, Vidovic Mandica, Bosak Edi Paleka, Bukovac Lana Tambic, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Croatian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 115-122. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 55) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Lahdenne Pekka, Aalto Kristiina, Rebane Katariina, Vahasalo Paula, Putto-Laurila Anne Kristiina, Malin Merja, Kroger Liisa, Saila Hanna, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Finnish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 179-186. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 56) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Lazăr C., Lagăru Nicolae, Ailioaie Constantin, Ailioaie Laura-Marinela, Laday Matilda, Apostol Adriana, Spirchez Mihaela, Badiu T. Ioana, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Romanian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 331-338. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 57) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Garay Stella Maris, Cuttica Ruben, Katsicas Maria Martha, Espada Graciela, De Cunto Carmen, Fabi Mariana, Gomez Sosa Jimena, Russo Ricardo, de Los Angeles Britos María, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Argentinian

- Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 51-58. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 58) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Hashad Soad, Zletni Mabruka Ahmed, Al-Mayouf Sulaiman M, Etayari Hala, Ibrahim Eman, Etfil Majeda, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Libyan Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 267-274. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 59) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Miettunen Paivi, Chédeville G, Mazza Joanna, Hofer Michael, Montobbio Carolina, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Canadian English and French versions of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 83-90. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 60) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Mihaylova Dimitrina, Varbanova Boriana, Stefanov Stefan, Teltcharova-Mihaylovska Alben, Lisichki Kalin, Bojidarova Maria, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Bulgarian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 75-82. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 61) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Lovell Daniel J, Brunner Hermine I, Ringold Sarah, Weiss Pamela F, Martin Neil, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The American English version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 35-42. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 62) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Nielsen Susan, Herlin Troels, Estmann Christensen Anne, Zak Marek, Myrup Charlotte, Glerup Mia, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Danish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 131-138. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 63) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Scott Christiaan, Okong'o Lawrence, Brice Nicky, Murless Sarah, Slamang Waheba, Fadlelmola Abubaker, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Afrikaans version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38 (Suppl 1): 19-26. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 64) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Orbán Ilonka, Constantin T., Dérfalvi B., Sevcic Krisztina, Garan D., Kàposzta Rita, Poòr Gyula, Kiss Emese, Ponyi Andrea, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Hungarian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 243-250. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 65) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Gutierrez-Suarez Raul, Burgos-Vargas Ruben, Burgos-Martinez Gabriela, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Mexican Spanish version of the

- Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 283-289. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 66) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Susic Gordana, Vojinovic Jelena, Vijatov-Djuric Gordana, Stevanovic Dejan, Lazarevic Dragana, Djurovic Nada, Novakovic Dusica, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Serbian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 347-354. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 67) For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Wulffraat Nico, Kamphuis Sylvia, Swart Joost F., Vastert Sebastiaan, Van Dijkhuizen Pieter, van Pelt Philomine, van Dijk-Hummelman Annette, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Dutch version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 139-146. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 68) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Toplak Natasa, Avcin Tadej, Camernik Maja, Hren Mateja, Sever Mateja, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Slovene version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 363-369. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 69) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Ekelund Maria, Berntson Lillemor, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Swedish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38 (Suppl 1): 371-377. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 70) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Rumba-Rozenfelde Ingrida, Saulite Ieva, Rubene Ance, Razuka-Ebela Danute, Maija-Butnere Marisa, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Latvian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 259-265. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 71) For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, El Miedany Yasser, El Mikkawy Dalia M.E., Youssef Sally S., El Gaafary Maha, Nassar Nagwa, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Egyptian Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 155-161. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 72) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Fernandes Taciana A Pedrosa, Magalhães Claudia Saad, Oliveira Sheila Knupp, Sztajnbok Flavio, de Oliveira Sato Juliana, Darze Layla Saba, de Almeida Rozana Gasparello, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Brazilian Portuguese version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 59-66. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 73) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Doležalová Pavla, Bohm Marek, Linková Lenka, Saifridová Melania, Němcová Dana, Dallos T, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Czech version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR).

- Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 123-130. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 74) Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) Gruppo, Al-Mayouf Sulaiman M, Al-E'ed Ashwaq, Muzaffer Mohammed, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 43-49. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 75) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Boyko Yaryna, Hrytsiuk Ihor, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Ukrainian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 403-409. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 76) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Rusoniene Skirmante, Panaviene Violeta, Jankauskaitè Kristina, Cvilik Diana, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Lithuanian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 275-282. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 77) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Hofer Michael, von Scheven-Gête Annette, Santos Matthieu, Quartier Pierre, Wouters Carine, Vanoni Federica, Saurenmann Rotraud K, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Swiss French version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 379-386. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 78) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Uziel Yosef, Sherman Gilad, Rabinowicz Noa, Harel Liora, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Hebrew version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 227-233. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 79) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Quartier Pierre, Hofer Michael, Wouters Carine, Truong Thi Thanh Thao, Duong Ngoc-Phoi, Agbo-Kpati Kokou-Placide, Uettwiller Florence, Melki Isabelle, Mouy Richard, Bader-Meunier Brigitte, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The French version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 195-201. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 80) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Martin Neil, Davidson Joyce, Anderson Catriona, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The British English version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 67-73. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 81) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Rutkowska-Sak Lidia, Smolewska Elzbieta, Zygmunt Agnieszka, Kwiatkowska Malgorzata, Gazda Agnieszka, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Polish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 315-321. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.

- 82) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Aiche Maya-Feriel, Djoudi Hachemi, Al-Mayouf Sulaiman, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Algerian Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 27-33. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 83) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Vilaiyuk Soamarat, Sophonkanaporn Sirisucha, Lerkvaleekul Butsabong, Pipatkullachart Tapanee, Mairiang Dara, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Thai version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 387-393. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 84) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Vargovà Veronika, Dallos Tom, Leščišinová Monika, Mrážík Pavol, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Slovak version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 355-361. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 85) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Dehoorne Joke, Joos Rik, Wouters Carine, Swart Joost F, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Flemish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 187-194. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 86) For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Pruunsild Chris, Ilisson Jaanika, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Estonian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38: 163-169. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 87) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Melo-Gomes Jose Antonio, Oliveira-Ramos Filipa, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Portuguese version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 323-329. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 88) For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Mora Cristina Herrera, Garay Stella Maris, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Ecuadorian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): 147-153. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 89) For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Shafaie Nahid, Ziaee Vahid, Aghighi Yahya, Raees Karami Seyed Reza, Moradinejad Mohammad Hassan, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Farsi version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl. 1): 171-178. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 90) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Al-Abrawi Safiya, Al-Mayouf Sulaiman M, Abdwani Reem, Abdalla Eiman Ibrahim Abdel Aziz, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Omani Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR).

- Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 299-306. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 91) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Norambuena Ximena, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Chilean Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 99-105. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 92) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Nikishina Irina, Alexeeva Ekaterina, Arsenyeva Svetlana, Salugina Svetlana, Kaleda Maria, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Russian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 339-346. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 93) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Morel Ayala Zoilo, Burgos-Vargas Ruben, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Paraguayan Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 307-313. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 94) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Ioseliani Maka, Pagava Karaman, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Georgian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 203-209. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 95) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Malagon Clara, Mosquera Pongutà Angela Catalina, De Inocencio Jaime, Consolaro Alessandro, Bovis Francesca, Ruperto Nicolino. The Colombian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Rheumatology International 2018; 38 (Suppl 1): 107-113. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.
- 96) Godano E. Lisabetta, morana giovanni, Di Iorgi Natascia, Pistorio Angela, Allegri Anna Elsa Maria, Napoli Flavia, Gastaldi Roberto, Calcagno Annalisa, Patti Giuseppa, Gallizia Annalisa, Notarnicola Sara, Giaccardi Marta, Noli Serena, Severino Mariasavina, Tortora Domenico, Rossi Andrea, Maghnie Mohamad. Role of MRI T2-DRIVE in the assessment of pituitary stalk abnormalities without gadolinium in pituitary diseases. European Journal Of Endocrinology 2018; 178 (6): 613-622. IF grezzo: 4.333; IF Ministeriale: 6.
- 97) Rider L.G., Aggarwal R., Machado P.M., Hogrel J.Y., Reed A.M., Christopher-Stine L., Ruperto Nicolino. Update on outcome assessment in myositis. Nature Reviews Rheumatology 2018; 14 (5): 303-318. IF grezzo: 15.661; IF Ministeriale: 15.661.
- 98) Pini Prato A., Mazzola Cinzia, Mattioli Girolamo, Escolino M., Esposito C., D'Alessio A., Abati L.C., Leonelli L., Carlini C., Rotundi F., Meinero P.C.. Preliminary report on endoscopic pilonidal sinus treatment in children results of a multicentric series. Pediatric Surgery International 2018; 34 (6): 687-692. IF grezzo: 1.476; IF Ministeriale: 1.2.
- 99) Romantsik O, Tosca Maria Angela, Zappettini S, Calevo Maria Grazia. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy.. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; 4: CD0101638. IF grezzo: 6.754; IF Ministeriale: 6.

- 100) Martucciello Giuseppe, Pio Luca, Avanzini Stefano, Garaventa Alberto. Complete Posterior Sagittal Anorectal Mobilization (PSAM) A new surgical approach for pediatric pelvic-perineal tumor resections. *Journal of Surgical Oncology* 2018; 117 (8): 1818-1822. IF grezzo: 2.886; IF Ministeriale: 6.
- 101) Salerno S., Granata Claudio, Trapenese M., Cannata V., Curione D., Rossi Espagnet M.C., Magistrelli A., Tomà P. Is MRI imaging in pediatric age totally safe? A critical reprisal. *Radiologia Medica* 2018; 123 (9): 695-702. IF grezzo: 1.819; IF Ministeriale: 1.2.
- 102) Bruschi Maurizio, Petretto Andrea, Vaglio Augusto, Santucci Laura, Candiano Giovanni, Ghiggeri Gian Marco. Annexin a1 and autoimmunity From basic science to clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19 (5): E1348. IF grezzo: 3.687; IF Ministeriale: 6.
- 103) Schaefer Betti, Bartosova Maria, Macher-Goeppinger Stephan, Sallay Peter, Vörös Peter, Ranchin Bruno, Vondrak Karel, Ariceta Gema, Zaloszc Ariane, Bayazit Aysun K, Querfeld Uwe, Cerkauskiene Rimante, Testa Sara, Taylan Christina, VandeWalle Johan, Yap YokChin, Krmar Rafael T, Büscher Rainer, Mühlig Anne K, Drozd Dorota, Caliskan Salim, Lasitschka Felix, Fathallah-Shaykh Sahar, Verrina Enrico, Klaus G, Arbeiter Klaus, Bhayadia Raj, Melk Anette, Romero Philipp, Warady Bradley A, Schaefer Franz, Ujszaszi Akos, Schmitt Claus Peter. Neutral pH and low-glucose degradation product dialysis fluids induce major early alterations of the peritoneal membrane in children on peritoneal dialysis. *Kidney International* 2018; 94 (2): 419-429. IF grezzo: 8.429; IF Ministeriale: 3.6.
- 104) Riccabona Michael, Lobo M Luisa, Augdal Thomas A, Avni Fred, Blickman Johan, Bruno Costanza, Damasio Maria Beatrice, Darge Kassa, Mentzel Hans-Joachim, Napolitano Marcello, Ntoulia Aikaterini, Papadopoulou Frederica, Petit Philippe, Woźniak Magdalena M, Ording-Müller Lil-Sofie. European Society of Paediatric Radiology Abdominal Imaging Task Force recommendations in paediatric uro-radiology, part X how to perform paediatric gastrointestinal ultrasonography, use gadolinium as a contrast agent in children, follow up paediatric testicular microlithiasis, and an update on paediatric contrast-enhanced ultrasound. *Pediatric Radiology* 2018; 48 (10): 1528-1536. IF grezzo: 1.826; IF Ministeriale: 2.4.
- 105) Tomà Paolo, Granata Claudio, Sperandeo Marco. Diaphragm ultrasound in infants with bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology* 2018; 53 (9): 1177-1178. IF grezzo: 3.159; IF Ministeriale: 3.
- 106) Stagnaro E, Parodi Stefano, Costantini A Seniori, Crosignani P, Miligi L, Nanni O, Piro S, Ramazzotti V, Rodella S, Tumino R, Vindigni C, Vineis P. Childhood infectious diseases and risk of multiple myeloma an analysis of the Italian multicentre case-control study. *Epidemiology and Infection* 2018; 146 (12): 1572-1574. IF grezzo: 2.044; IF Ministeriale: 2.
- 107) Birnbaum Roe, Parodi Stefano, Donarini Gloria, Meccariello Gabriella, Fulcheri Ezio, paladini dario. The third ventricle of the human fetal brain Normative data and pathologic correlation. A 3D transvaginal neurosonography study. *Prenatal Diagnosis* 2018; 38 (9): 664-672. IF grezzo: 2.779; IF Ministeriale: 4.
- 108) Van Dorp Wendy, Haupt Riccardo, Anderson Richard A., Mulder Renee L., Van den Heuvel-Eibrink Marry M., Van Dulmen-den Broeder Eline, Su H. Irene, Winther Jeanette Falck, Hudson Melissa M., Levine Jennifer M., Wallace W. Hamish. Reproductive function and outcomes in female survivors of childhood, adolescent,



- and young adult cancer. A review. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36 (21): 2169-2180. IF grezzo: 26.36; IF Ministeriale: 15.816.
- 109) Tonorezos Emily S., Barnea Dana, Cohn Richard J., Cypriano Monica S., Fresneau Brice C., Haupt Riccardo, Hjorth Lars, Ishida Yasushi, Kruseova Jarmila, Kuehni Claudia E., Kurkure Purna A., Langer Thorsten, Nathan Paul C., Skeen Jane E., Skinner Roderick, Tacyildiz Nurdan, Van Den Heuvel-Eibrink Marry M., Winther Jeanette F., Hudson Melissa M., Oeffinger Kevin C. Models of care for survivors of childhood cancer from across the globe Advancing survivorship care in the next decade. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36 (21): 2223-2230. IF grezzo: 26.36; IF Ministeriale: 15.816.
- 110) Rabbone I., Minuto Nicola, Toni S., Lombardo F., Iafusco D., Marigliano M., Schiaffini R., Maltoni G., Frongia A.P., Scardapane M., Nicolucci A., Cherubini V., Bonfanti R., Scaramuzza A.E., (ISPED) the Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Insulin pump breakdown and infusion set failure in Italian children with type 1 diabetes: A 1-year prospective observational study with suggestions to minimize clinical impact. *Diabetes Obesity & Metabolism* 2018; 20 (11): 2551-2556. IF grezzo: 5.98; IF Ministeriale: 3.
- 111) Berretta Paolo, Minutillo Adele, Pichini Simona, Traverso Valeria, Toth Giacomo, Scaravelli Giulia, De Luca Roberto, Da Rin Della Mora Roberta. Knowledge of gestational alcohol drinking risks results from a survey among Italian secondary school students. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2018; 54 (2): 90-95. IF grezzo: 1.158; IF Ministeriale: 1.
- 112) participants in PanCare Gruppo, Jankovic Momcilo, Haupt Riccardo, Spinetta John J, Beck Joern D, Byrne Julianne, Calaminus Gabriele, Lackner Herwig, Biondi Andrea, Oeffinger Kevin, Hudson Melissa, Skinner Roderick, Reaman Gregory, van der Pal Helena, Kremer Leontien, den Hartogh Jaap, Michel Gisela, Frey Eva, Bardi Edit, Hawkins Michael, Rizvi Katie, Terenziani Monica, Valsecchi Maria Grazia, Bode Gerlind, Jenney Meriel, de Vathaire Florent, Garwicz Stanislaw, Levitt Gill A, Grabow Desiree, Kuehni Claudia E, Schrappe Martin, Hjorth Lars. Long-term survivors of childhood cancer cure and care-the Erice Statement (2006) revised after 10Â years (2016). *Journal of Cancer Survivorship-Research and Practice* 2018; 12 (5): 647-650. IF grezzo: 3.713; IF Ministeriale: 3.
- 113) Delvecchio M., Salzano G., Bonura C., Cauvin V., Cherubini V., d'Annunzio Giuseppe, Franzese A., Giglio S., Grasso V., Graziani V., Iafusco D., Iughetti L., Lera R., Maffei C., Maltoni G., Mantovani V., Menzaghi C., Patera P.I., Rabbone I., Reindstadler P., Scelfo S., Tinto N., Toni S., Tumini S., Lombardo F., Nicolucci A., Barbetti F., (ISPED) The Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes. Can HbA1c combined with fasting plasma glucose help to assess priority for GCK-MODY vs HNF1A-MODY genetic testing? *Acta Diabetologica* 2018; 55 (9): 981-983. IF grezzo: 3.126; IF Ministeriale: 2.
- 114) Bharucha K.N., Brunner H.I., Calvo Penadés I., Oliveira S., Kobusinska K., Schmelting H., Sztajn bok F., Weller-Heinemann F., Zholobova E., Zulian F., Allen R., Chaitow J., Frane J., Wells C., Ruperto Nicolino, De Benedetti F., Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Growth During Tocilizumab Therapy for Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis: 2-year Data from a Phase III Clinical Trial. *Journal of Rheumatology* 2018; 45 (8): 1173-1179. IF grezzo: 3.47; IF Ministeriale: 1.2.

- 115) Ciprandi Giorgio, Silvestri Michela, Tosca Maria Angela. A combination visual analog scale as an integrated outcome for assessing the perception of allergen immunotherapy effectiveness in clinical practice. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2018; 121 (4): 504-506. IF grezzo: 3.263; IF Ministeriale: 2.
- 116) Vaglio Augusto, Grayson Peter C, Fenaroli Paride, Gianfreda Davide, Boccaletti Valeria, Ghiggeri Gian Marco, Moroni Gabriella. Drug-induced lupus Traditional and new concepts. *Autoimmunity Reviews* 2018; 17 (9): 912-918. IF grezzo: 8.745; IF Ministeriale: 3.6.
- 117) Licari Amelia, Castagnoli Riccardo, Brambilla Ilaria, Tosca Maria Angela, De Filippo Maria, Marseglia Gianluigi, Ciprandi Giorgio. Biomarkers of immunotherapy response in patients with allergic rhinitis. *Expert Review of Clinical Immunology* 2018; 14 (8): 657-663. IF grezzo: 3.436; IF Ministeriale: 2.4.
- 118) Licari Amelia, Castagnoli Riccardo, Brambilla Ilaria, Marseglia Alessia, Tosca Maria Angela, Marseglia Gian Luigi, Ciprandi Giorgio. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology* 2018; 31 (2): 44-55. IF grezzo: 0.533; IF Ministeriale: 0.6.
- 119) Romanini Maria Victoria, Calevo Maria Grazia, PULITI Aldamaria, Vaccari Carlotta, Valle Maura Maria, Sénès Filippo, Torre Michele. Poland syndrome A proposed classification system and perspectives on diagnosis and treatment. *Seminars in Pediatric Surgery* 2018; 27 (3): 189-199. IF grezzo: 1.645; IF Ministeriale: 2.
- 120) Patti Giuseppa, Guzzeti Chiara, Di Iorgi Natascia, Allegri Anna Elsa Maria, Napoli Flavia, Loche Sandro, Maghnie Mohamad. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 32 (4): 425-444. IF grezzo: 4.417; IF Ministeriale: 6.
- 121) Di Iorgi Natascia, Maruca Katia, Patti Giuseppa, Mora Stefano. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 32 (4): 477-498. IF grezzo: 4.417; IF Ministeriale: 6.
- 122) Barbetti Fabrizio, d'Annunzio Giuseppe. Genetic causes and treatment of neonatal diabetes and early childhood diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 32 (4): 575-591. IF grezzo: 4.417; IF Ministeriale: 6.
- 123) Disma Nicola Massimo, O'Leary James D., Loepke Andreas W., Brambrink Ansgar M., Becke Karin, Clausen Nicola G., De Graaff Jurgen C., Liu Fang, Hansen Tom G., McCann Mary E., Salorio Cynthia F., Soriano Sulpicio, Sun Lena S., Szmuk Peter, Warner David O., Vutskits Laszlo, Davidson Andrew J. Anesthesia and the developing brain A way forward for laboratory and clinical research. *Pediatric Anesthesia* 2018; 28 (9): 758-763. IF grezzo: 2.389; IF Ministeriale: 4.
- 124) d'Annunzio Giuseppe, Beccaria Andrea, Pistorio Angela, Verrina Enrico, Minuto Nicola, Pontremoli Roberto, La Valle Alberto, Maghnie Mohamad. Predictors of renal complications in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus A prospective cohort study. *Journal of Diabetes and its Complications* 2018; 32 (10): 955-960. IF grezzo: 2.792; IF Ministeriale: 2.
- 125) the PanCareSurFup, ENCCA Working Group Gruppo, ExPo-r-Net Working Group Gruppo, Haupt Riccardo, Essiaf Samira, Dellacasa Chiara, Ronckers Cecile M., Caruso Silvia, Sugden Elaine, Zadravec Zaletel Lorna, Muraca Monica, Morsellino Vera, Kienesberger Anita, Blondeel Anne, Saraceno Davide, Ortali Maurizio, Kremer

- Leontien C.M., Skinner Roderick, Roganovic Jelena, Bagnasco Francesca, Levitt Gill A., De Rosa Marisa, Schrappe Martin, Hjorth Lars, Ladenstein Ruth, Menoni Stefania, Bergeron Christophe, den Hartogh Jaap, Karner Sabine, Fresneau Brice, Jones Kathy Pritchard, Vassal Gilles, Bode Gerlind, Frey Eva, Hennewig Ulrike, Iris Maia, Jakob Zsuzsanna, Kosmidis Helen, Kriviene Izolda, Marquez Catalina, Modan-Moses Dalit, Panasiuk Anna, Vetsch Janine. The "Survivorship Passport" for childhood cancer survivors. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 2018; 102: 69-81. IF grezzo: 7.191; IF Ministeriale: 4.8.
- 126) Caridi Gianluca, de Abreu Ildio B.R., Alves José A., Lugani Francesca, Campagnoli Monica, Galliano Monica, Minchiotti Lorenzo. A novel splicing mutation in the ALB gene causing analbuminaemia in a Portuguese woman. *Pathology* 2018; 50 (6): 679-682. IF grezzo: 3.068; IF Ministeriale: 3.
- 127) Marchesi A., Tarissi De Jacobis I., Rigante D., Rimini Alessandro, Malorni W., Corsello G., Bossi G., Buonuomo S., Cardinale F., Cortis E., De Benedetti F., De Zorzi A., Duse M., Del Principe D., Dellepiane R.M., D'Isanto L., El Hachem M., Esposito S., Falcini F., Giordano U., Maggio M.C., Mannarino S., Marseglia G., Martino S., Marucci G., Massaro R., Pescosolido C., Pietraforte D., Pietrogrande M.C., Salice P., Secinaro A., Straface E., Villani A. Kawasaki disease: Guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - Treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44 (1): 103. IF grezzo: 1.776; IF Ministeriale: 2.4.
- 128) Marchesi A., Tarissi De Jacobis I., Rigante D., Rimini Alessandro, Malorni W., Corsello G., Bossi G., Buonuomo S., Cardinale F., Cortis E., De Benedetti F., De Zorzi A., Duse M., Del Principe D., Dellepiane R.M., D'Isanto L., El Hachem M., Esposito S., Falcini F., Giordano U., Maggio M.C., Mannarino S., Marseglia G., Martino S., Marucci G., Massaro R., Pescosolido C., Pietraforte D., Pietrogrande M.C., Salice P., Secinaro A., Straface E., Villani A. Kawasaki disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - Definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44 (1): 102. IF grezzo: 1.776; IF Ministeriale: 2.4.
- 129) Ibba A., Guzzetti C., Casula L., Salerno M., Di Iorgi Natascia, Allegri Anna Elsa Maria, Cappa M., MAGHNIE Mohamad, Loche S. Reliability of clonidine testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents. *Clinical Endocrinology* 2018; 89 (6): 765-770. IF grezzo: 3.077; IF Ministeriale: 4.
- 130) Tosca Maria Angela, Licari Amelia, Olcese Roberta, Marseglia Gianluigi, Sacco Oliviero, Ciprandi Giorgio. Immunotherapy and Asthma in Children. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6: 231. IF grezzo: 2.335; IF Ministeriale: 4.
- 131) Willem Lore, Knops Noğül, Mekahli Djalila, Cochat Pierre, Edefonti Alberto, Verrina Enrico, Groothoff Jaap, Lagae Lieven, Pirenne Jacques, Dobbels Fabienne, Borry Pascal, Van Geet Chris, Levtchenko Elena. Renal Replacement Therapy in children with severe developmental disability guiding questions for decision-making. *European Journal of Pediatrics* 2018; 177 (12): 1735-1743. IF grezzo: 2.242; IF Ministeriale: 2.4.
- 132) Lezo A., Capriati T., Spagnuolo M.I., Licitignola L., Goreva I., Di Leo G., Cecchi N., Gandullia Paolo, Amarri S., Forchielli M.L., Dipasquale V., Parma B., Gatti S., Ravaioli E., Salvatore S., Mainetti M., Norsa L., Pellegrino M., Fornaro M., Fiorito V., Lanari M., Giaquinto E., Verduci E., Baldassarre M.E., Diamanti A. Paediatric home artificial

- nutrition in Italy: Report from 2016 survey on behalf of artificial nutrition network of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Nutrients* 2018; 10 (9): E1311. IF grezzo: 4.196; IF Ministeriale: 3.
- 133) G.O.A.L.-O.S.D. Study Group Gruppo, Mazzacane Danilo, Damiani Valerio, Silvestri Michela, Ciprandi Giorgio, Marino Pierfranco. Eye reflux an ocular extraesophageal manifestation of gastric reflux. *International Journal of Ophthalmology* 2018; 11 (9): 1503-1507. IF grezzo: 1.166; IF Ministeriale: 0.5.
- 134) Simonini Alessandro, Brogi Etrusca, Gily Brunella, Tosca Maria Angela, Barbieri Claudia, Antonini Francesca, Del Zotto Genny. Anaphylactic Shock During Pediatric Anesthesia An Unexpected Reaction to Sevoflurane. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6: 236. IF grezzo: 2.335; IF Ministeriale: 4.
- 135) Panfoli Isabella, Santucci Laura, Bruschi Maurizio, Petretto Andrea, Calzia Daniela, Ramenghi Luca Antonio, Ghiggeri Gian Marco, Candiano Giovanni. Microvesicles as promising biological tools for diagnosis and therapy. *Expert Review of Proteomics* 2018; 15 (10): 801-808. IF grezzo: 3.489; IF Ministeriale: 4.
- 136) Colella Marina, Zinni Manuela, Pansiot Julien, Cassanello Michela, Mairesse J., Ramenghi Luca Antonio, Baud Olivier. Modulation of microglial activation by adenosine A2a receptor in animal models of perinatal brain injury. *Frontiers in Neurology* 2018; 9 (9): 605. IF grezzo: 3.508; IF Ministeriale: 4.8.
- 137) PanCareLIFE consortium Gruppo, van der Kooi Anne-Lotte L F, Clemens Eva, Broer Linda, Zolk Oliver, Byrne Julianne, Campbell Helen, van den Berg Marleen, Berger Claire, Calaminus Gabriele, Dirksen Uta, Winther Jeanette Falck, Fosså Sophie D, Grabow Desiree, Haupt Riccardo, Kaiser Melanie, Kepak Tomas, Kremer Leontien, Kruseova Jarmila, Modan-Moses Dalit, Ranft Andreas, Spix Claudia, Kaatsch Peter, Laven Joop S E, van Dulmen-den Broeder Eline, Uitterlinden A.G, van den Heuvel-Eibrink Marry M. Genetic variation in gonadal impairment in female survivors of childhood cancer a PanCareLIFE study protocol. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 930. IF grezzo: 3.288; IF Ministeriale: 2.
- 138) Sacco Oliviero, Silvestri Michela, Ghezzi Michele, Capizzi Antonino Francesco, Rossi Giovanni A. Airway inflammation and injury in children with prevalent weakly acidic gastroesophageal refluxes. *Respiratory Medicine* 2018; 143: 42-47. IF grezzo: 3.23; IF Ministeriale: 4.
- 139) Ruperto Nicolino, Brunner H.I., Quartier P., Constantin T., Wulffraat N.M., Horneff G., Kasapcopur O., Schneider R., Anton J., Barash J., Berner R., Corona F., Cuttica R., Fouillet-Desjonqueres M., Fischbach M., Foster H.E., Foell D., Radominski S.C., Ramanan A.V., Trauzeddel R., Unsal E., Levy J., Vritzali E., Martini Alberto, Lovel D.J., on Behalf of PRINTO and PRCSSG. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77 (12): 1710-1719. IF grezzo: 12.35; IF Ministeriale: 7.41.
- 140) PanCareLIFE consortium Gruppo, Byrne Julianne, Grabow Desiree, Campbell Helen, O'Brien Kylie, Bielack Stefan, Am Zehnhoff-Dinnesen Antoinette, Calaminus Gabriele, Kremer Leontien, Langer Thorsten, van den Heuvel-Eibrink Marry M, van Dulmen-den Broeder Eline, Baust Katja, Bautz Andrea, Beck JD, Berger Claire, Binder Harald, Borgmann-Staudt Anja, Broer Linda, Cario Holger, Casagrande Leonie, Clemens Eva, Deuster Dirk, de Vries Andrica, Dirksen Uta, Falck Winther Jeanette, Fosså Sophie, Font-Gonzalez Anna, Grandage Victoria, Haupt Riccardo, Hecker-Nolting Stefanie,

- Hjorth Lars, Kaiser Melanie, Kenborg Line, Kepak Tomas, Kepéková Katerina, Knudsen Lisbeth E, Krawczuk-Rybak Maryna, Kruseova Jarmila, Kuehni Claudia E, Kunstreich Marina, Kuonen Rahel, Lackner Herwig, Leiper Alison, Loeffen Erik A H, Luks Ales, Modan-Moses Dalit, Mulder Renee, Parfitt Ross, Paul Norbert W, Ranft Andreas. PanCareLIFE The scientific basis for a European project to improve long-term care regarding fertility, ototoxicity and health-related quality of life after cancer occurring among children and adolescents. *European Journal of Cancer* 2018; 103: 227-237. IF grezzo: 7.191; IF Ministeriale: 3.
- 141) Byrne Julianne, Alessi Daniela, Allodji Rodrigue S., Bagnasco Francesca, Bžrdi Edit, Bautz Andrea, Bright Chloe J., Brown Morven, Diallo Ibrahima, Feijen Elizabeth A.M.(Lieke), Fidler Miranda M., Frey Eva, Garwicz Stanislaw, Grabow Desiree, Gudmundsdottir Thorgerdur, Hagberg Oskar, Harila-Saari Arja, Hau Eva M., Haupt Riccardo, Hawkins Mike M., Jakab Zsuzsanna, Jankovic Momcilo, Kaatsch Peter, Kaiser Melanie, Kremer Leontien C.M., Kuehni Claudia E., Kuonen Rahel, Ladenstein Ruth, Lähteenmäki P. Maria, Levitt Gill, Linge Helena, LLanas Damien, Michel Gisela, Morsellino Vera, Mulder Renee L., Reulen Raoul C., Ronckers Cécile M., Sacerdote Carlotta, Skinner Roderick, Steliarova-Foucher Eva, van der Pal Helena J., de Vathaire Florent, Vü Bezin Giao, Wesenberg Finn, Wiebe Thomas, Winter David L., Falck Winther Jeanette, Witthoff Elise, Zadavec Zaletel Lorna, Hjorth Lars. The PanCareSurFup consortium: research and guidelines to improve lives for survivors of childhood cancer. *European Journal of Cancer* 2018; 103: 238-248. IF grezzo: 7.191; IF Ministeriale: 4.8.
- 142) Silveti Simona, Landoni Giovanni. Is *Clostridium difficile* the new bugaboo after cardiac surgery. *Journal of Thoracic Disease* 2018; 10 (Suppl 26): S3278-S3280. IF grezzo: 1.804; IF Ministeriale: 1.
- 143) Capozza Manuela, Chinellato Iolanda, Guarnieri Vito, Di Iorgi Natascia, Accadia Maria, Traggiari Cristina, Mattioli Girolamo, Di Mauro Antonio, Laforgia Nicola. Case report acute clinical presentation and neonatal management of primary hyperparathyroidism due to a novel CaSR mutation. *BMC Pediatrics* 2018; 18 (1): 340. IF grezzo: 2.042; IF Ministeriale: 4.
- 144) Marengo Lorenza, Nasto Luigi Aurelio, Michelis Maria Beatrice, Boero Silvio. Elastic stable intramedullary nailing (ESIN) in paediatric femur and tibia shaft fractures Comparison between titanium and stainless steel nails. *Injury-International Journal Of The Care Of The Injured* 2018; 49 (Suppl 3): S8-S11. IF grezzo: 2.199; IF Ministeriale: 4.
- 145) Italian Study Group on Mite Allergy Gruppo, Ciprandi Giorgio, Incorvaia Cristoforo, Tosca Maria Angela. The behavior of Italian allergists in prescribing allergen immunotherapy for house dust mites allergy. *Immunotherapy* 2018; 10 (16): 1343-1348. IF grezzo: 3.461; IF Ministeriale: 3.2.
- 146) Acerini Carlo L, Segal David, Criseno Sherwin, Takasawa Kei, Nedjatian Navid, Röhrich Sebastian, Maghnie Mohamad. Shared Decision-Making in Growth Hormone Therapy-Implications for Patient Care. *Frontiers in Endocrinology* 2018; 9: 688. IF grezzo: 3.519; IF Ministeriale: 4.
- 147) Panfoli Isabella, Candiano Giovanni, Malova Mariya, De Angelis Laura, Cardiello Valentina, Buonocore Giuseppe, Ramenghi Luca Antonio. Oxidative Stress as a Primary Risk Factor for Brain Damage in Preterm Newborns. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6: 369. IF grezzo: 2.335; IF Ministeriale: 4.

- 148) Swart J., Giancane Gabriella, Horneff G., Magnusson B., Hofer M., Alexeeva E., Panaviene V., Bader-Meunier B., Anton J., Nielsen S., De Benedetti F., Kamphuis S., Staņēviča V., Tracahana M., Ailioaie L.M., Tsitsami E., Klein A., Minden K., Foeldvari I., Haas J.P., Klotsche J., Horne A.C., Consolaro Alessandro, Bovis F., Bagnasco Francesca, Pistorio Angela, Martini Alberto, Wulffraat N., Ruperto Nicolino. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: Combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Research & Therapy* 2018; 20 (1). IF grezzo: 4.269; IF Ministeriale: 4.8.

### Linea di ricerca 3

#### Reumatologia, Immunologia e Malattie Autoinfiammatorie

---

##### Coordinatori

Professor Angelo Ravelli, Dottor Marco Gattorno

##### Descrizione del progetto

Area di indagine della linea di ricerca è l'immunologia clinica e traslazionale applicata al campo delle immunodeficienze, delle malattie autoimmuni ed infiammatorie e delle malattie reumatiche associate all'età pediatrica. Scopo principale è caratterizzare i meccanismi alla base della dis-regolazione immunitaria associata a patologie caratterizzate da deficit delle difese immunitarie (immuno-deficienze), o da una iper-attivazione delle cellule effettrici (malattie infiammatorie e autoimmuni). Inoltre viene investigato il ruolo del sistema immunitario in condizioni normali e patologiche, come, ad esempio, infezioni e cancro. Le malattie reumatiche in età pediatrica includono, in ordine di incidenza, l'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG), il Lupus Eritematoso Sistemico, le vasculiti, la sclerodermia e la dermatomiosite. A queste si affiancano le febbri periodiche su base genetica e altre malattie autoinfiammatorie.

L'Istituto Gaslini è centro di riferimento internazionale per la reumatologia pediatrica e coordina la più vasta rete internazionale (PRINTO) per la sperimentazione di nuove terapie nelle malattie reumatiche del bambino. La natura di queste patologie è di origine immunologica, così come ascrivibili ad alterata funzione o differenziazione delle cellule immunitarie sono anche le immunodeficienze e le malattie autoimmuni.

L'Istituto Gaslini, grazie all'esperienza consolidata nel campo delle malattie reumatiche e alla possibilità di reclutare un elevato numero di pazienti attraverso il network PRINTO, affianca ricerca clinica di eccellenza e ricerca di laboratorio per la definizione di metodi di inquadramento diagnostico più precisi (score di malattia, test genetici, test funzionali, imaging) e di protocolli terapeutici per malattie che non trovano un efficace trattamento. Vengono inoltre messi a punto criteri sempre più accurati per valutare l'attività dei nuovi farmaci oggetto di sperimentazione.

Vengono indagati i meccanismi patogenetici coinvolti in altre patologie immuno-mediate, come le malattie autoimmuni (nefriti autoimmuni) nonché il ruolo del sistema immunitario nel controllo delle infezioni e della progressione tumorale, al fine di elaborate strategie terapeutiche basate sulla manipolazione delle funzioni immunitarie tramite farmaci o terapie cellulari.

##### Obiettivi

La linea di ricerca si propone come principale obiettivo di approfondire i meccanismi di malattia, identificando molecole/pathways alterati da utilizzare come marker diagnostici, prognostici e specifici per forma di malattia. Si propone inoltre di sperimentare nuovi farmaci e di elaborare nuovi parametri di valutazione dell'efficacia terapeutica.

---

## Attività 2018

---

### ***U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale***

*Direttore: Professoressa Cristina Bottino*

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

#### **Obiettivi**

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**

U.O.S.D. Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia, Servizi Core Facilities, U.O.C. Oncologia, U.O.C. Ematologia, U.O.S.D. Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze, U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo, U.O.S.D. Laboratorio di Nefrologia Molecolare

#### **Collaborazioni Esterne**

School of Medicine University of Genova; Ospedale Policlinico San Martino, Genova; IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Ospedale Policlinico San Matteo, Pavia; University of Cambridge, UK. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain; Aix Marseille Université, Marseille, France; Ghent University, Belgium

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) è utilizzato nella cura di neoplasie (1) e in pazienti con immunodeficienze congenite. In quest'ambito abbiamo dimostrato come l'analisi del polimorfismo di KIR3DP1 possa essere utile durante l'analisi del repertorio KIR del donatore (2) ed evidenziato il ruolo del virus CMV nello sviluppo post-trapianto di cellule NK con caratteristiche di tipo adattativo (3). Abbiamo identificato Nidogen 1, nuovo ligando di NKp44, un recettore di superficie espresso da cellule NK attivate (4) ed evidenziato come la malattia di Duncan (XLP1) non sia caratterizzata solo da incapacità di combattere il virus EBV ma anche da altri difetti immunologici quali la generazione di cellule NK autoreattive a causa di un alterato processo di educazione (5). Abbiamo analizzato meccanismi di escape tumorale quali i) TGF-beta, un fattore solubile immunomodulatorio rilasciato da cellule tumorali (6), ii) la transizione epitelio-mesenchimale che nel melanoma genera varianti tumorali molto aggressive e che, paradossalmente, può essere promossa dalla risposta immunitaria (7). Infine, alla luce del ruolo off-target farmaci TKI (da noi dimostrato in precedenza) abbiamo rivalutato l'outcome di pazienti con neuroblastoma trattati con Imatinib mesilato in uno studio pilota di fase 2 (8).

Pubblicazioni 2018: 1) Trends Immunol. PMID:29793748, 2) J Immunol. PMID:30068594, 3) Front Immunol. PMID:29868012, 4) Oncoimmunology. PMID:30228939, 5) Clin Immunol. PMID: 30391652, 6) Front Immunol. PMID:30364222, 7) Cancer Res. PMID:29752261, 8) Oncoimmunology. PMID:30357053

### ***U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia***

*Direttore: Professor Angelo Ravelli*

*“Caratterizzazione clinica e patogenetica dei bambini con malattie reumatiche”*

#### **Obiettivi**

Mantenimento e sviluppo di registri internazionali di malattia quali Pharmachild nell'artrite idiopatica giovanile (per l'AIG) ed Eurofever (per le malattie autoinfiammatorie); analisi, messa a punto e conduzione di nuovi protocolli terapeutici e sviluppo di 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 2008-2023 della European League Against Rheumatism (EULAR) e sede del centro di coordinamento internazionale del Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Ai 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) si affianca un'importante attività di ricerca collaborativa internazionale volta a definire nuovi standard nel trattamento dell'AIG e a confrontare gli approcci terapeutici nella gestione dei bambini con AIG in diversi paesi.

Con lo sviluppo e la conduzione di nuovi studi clinici, sia di natura accademica non profit che in collaborazione con l'Industria Farmaceutica, l'U.O.C. si pone come obiettivo la raccolta di un vasto campione di dati relativi a pazienti AIG dalla cui analisi si possano ottenere informazioni sull'accesso ai farmaci biologici nei diversi paesi, promuovendo l'uso di misure quantitative standard nella pratica clinica per la valutazione dei bambini con AIG e si confrontino gli stessi risultati per categoria di malattia in diverse aree e categorie di pazienti.

In considerazione del ruolo assunto negli ultimi anni dell'ecografia articolare e la risonanza (MRI) muscolo-scheletrica nella valutazione dello stato di malattia e nella valutazione dell'outcome a breve e a lungo termine nell'Artrite idiopatica giovanile, la nostra U.O.C., al fine di definire e produrre linee guida per la comunità scientifica, ha ormai da alcuni anni intrapreso progetti di ricerca atti a validare (reliability feasibility e validity) tali tecniche.

La nostra U.O.C. dedica inoltre parte della propria attività di ricerca alla progettazione, implementazione, e validazione di nuovi strumenti per la misurazione dell'attività di malattia, della severità dei sintomi e della disabilità in campo reumatologico pediatrico, ed in particolare per la dermatomiosite giovanile (DMG).

Nell'ambito dello studio delle malattie autoinfiammatorie, le attività precliniche di ricerca si focalizzano sulla patogenesi delle patologie legate al gene NLRP3 e CECR1 (DADA2) e alla via dell'interferone di tipo I, sullo sviluppo di un test funzionale per la diagnosi di deficit di ADA2 e si approfondisce l'analisi del profilo proteomico al fine di individuare i potenziali biomarker. In particolare si utilizza il modello murino Knock-in per NLRP3 per lo sviluppo di una nuova strategia terapeutica. Si prosegue 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 con lo studio dell'esoma in alcuni casi selezionati. Sono stati sviluppati diversi modelli in vitro tramite iPS di selezionate immunodeficienze e malattie autoinfiammatorie ed è stato avviato lo studio di fattibilità di un nuovo screening neonatale per le immunodeficienze primarie (TRECS).

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale

U.O.C. Genetica Medica

U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare e Servizi 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. Gruppo internazionale 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'Histiocyte 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 Research 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

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nell'ambito del registro di Pharmachild (farmacovigilanza nell'AIG trattata con farmaci biologici o methotrexate) sono stati inserite ad oggi più di 19500 visite di oltre 9.000 pazienti arruolati in 33 paesi. L'analisi dei dati raccolti al 2018 in combinazione con dati di altri registri nazionali ed internazionali rappresenta il primo tentativo di creazione di un vasto campione di pazienti AIG su cui concentrare le future analisi inerenti la sicurezza e l'efficacia delle terapie immunosoppressive nell'AIG.

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) raccoglie i dati di più di 4100 soggetti

affetti da 26 malattie Autoinfiammatorie. Nel 2018 sono stati arruolati nello studio 138 soggetti.

Nell'ambito del progetto internazionale sviluppato dal gruppo OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) nel corso del 2018 gli ambiti identificati sono stati prioritizzati mediante una Delphi Survey, condotta con il supporto dei centri del network di PRINTO. I risultati della survey sono stati pubblicati.

Nell'ambito dello studio "Comparison of Step-Up and Step-Down therapeutic strategies in Childhood Arthritis", studio clinico per il confronto di strategie terapeutiche nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) nel corso del 2018 sono state ottenute le autorizzazioni da parte delle autorità regolatorie per la nostra U.O.C. in qualità di centro coordinatore per l'Italia e nel corso del prossimo biennio verranno coinvolti i 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 relativo all'applicazione dell'Imaging nel trattamento delle malattie reumatiche in pediatria, la nostra U.O.C. ha sviluppato e validato uno score di RM per la valutazione del polso/mano nel paziente con AIG e ha finalizzato la standardizzazione della RM e dell'esame ecografico nel paziente con AIG.

Relativamente agli studi di clinimetria in campo reumatologico pediatrico, nel corso dell'anno 2018 è stato ultimato il lavoro di sviluppo e validazione di un nuovo strumento di valutazione della forza muscolare nella dermatomiosite giovanile (DMG), chiamato ibrido MMT-8/CMAS (hMC) per la valutazione della forza muscolare e della funzionalità, e sono stati ultimati lo sviluppo e la validazione del primo strumento composito di valutazione dell'attività di malattia e cutanea nella DMG.

Nell'ambito dello studio delle malattie autoinfiammatorie sono stati identificati difetti funzionali a carico dei linfociti B nei deficit di ADA2 ed è stato validato un test funzionale per la diagnosi di deficit di ADA2 e per individuare difetti della via dell'interferone di tipo1. Inoltre è stata dimostrata l'efficacia di un nuovo farmaco in un modello preclinico murino delle malattie legate a mutazione di NLRP3. Tramite un nuovo pannello di next generation sequencing contenente più di 250 geni sono state altresì individuate mutazioni genetiche in più di 30 pazienti con malattie autoinfiammatorie e immunodeficienze e tramite lo studio dell'esoma sono state identificate due nuove malattie genetiche. Sono state sviluppate infine diverse linee iPS delle stesse malattie sopradescritte.

---

#### *"Studi di clinimetria in campo reumatologico pediatrico"*

##### **Obiettivi**

Valutazione dei differenti aspetti del processo di validazione di strumenti di misurazione dell'attività di malattia: validità di costrutto e concorrente, dimensionalità, riproducibilità, consistenza interna, e capacità di risposta al cambiamento.

##### **Descrizione**

Progettazione, implementazione, e validazione di nuovi strumenti per la valutazione dell'attività di malattia, della severità dei sintomi e della disabilità in campo reumatologico pediatrico.

##### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Radiologia, U.O.S.I.D. Centro Trials, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

**Collaborazioni Esterne**

Rheumatology Department, Great Ormond Street Hospital, London; circa 50 centri reumatologici pediatrici italiani ed esteri afferenti alla rete PRINTO

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel corso dell'anno 2018 è stato ultimato il lavoro di sviluppo e validazione di un nuovo strumento di valutazione della forza muscolare nella dermatomiosite giovanile (DMG), chiamato ibrido MMT-8/CMAS (hMC) in quanto basato sulla combinazione di MMT-8 e CMAS, da utilizzarsi in primis nella pratica clinica quotidiana [Varnier GC, et al. Development and Testing of a Hybrid Measure of Muscle Strength in Juvenile Dermatomyositis for Use in Routine Care. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Sep; 70(9):1312-1319]. Sono stati altresì ultimati lo sviluppo e la validazione del primo strumento composito di valutazione dell'attività di malattia muscolare e cutanea nella DMG [Rosina S, et al. Development and validation of a composite disease activity score for measurement of muscle and skin involvement in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 23. doi: 10.1093/rheumatology/key421]. Infine, è stato proseguito l'arruolamento di pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile ad esordio sistemico (sAIG), volto allo sviluppo e validazione di una nuova versione del Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS), strumento composito di valutazione del livello di attività di malattia sviluppato in passato dal nostro gruppo ed attualmente utilizzato quale end-point nei trial clinici inerenti l'AIG, specifica per l'sAIG. La validazione dei tre strumenti è stata condotta seguendo l'OMERACT Filter for Outcome Measures in Rheumatology.

---

*“Implementazioni di studi clinici sperimentali randomizzati (Trials Clinici) per la valutazione dell'efficacia terapeutica di nuovi farmaci in reumatologia pediatrica”*

**Obiettivi**

Valutazione della sicurezza ed efficacia di nuovi farmaci e/o di approcci terapeutici alternativi per il trattamento delle malattie reumatiche nella popolazione pediatrica.

**Descrizione**

Progettazione, implementazione, organizzazione e conduzione di nuovi studi clinici sperimentali per la valutazione della efficacia terapeutica di nuovi farmaci in malattie reumatologiche dell'infanzia e dell'adolescenza.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Radiologia, U.O.S.I.D. Centro Trial, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

**Collaborazioni Esterne**

Oltre 650 centri appartenenti al network di Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO, [www.printo.it](http://www.printo.it)) e Università degli Studi di Genova

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel corso del 2018 la nostra U.O.C. ha partecipato come centro clinico a clinical trials finanziati da case farmaceutiche e/o enti di ricerca pubblici no profit. In particolare sono stati arruolati pazienti e forniti dati nell'ambito dei seguenti progetti:

- AbbVie Strive P10-262 - Registro a lungo termine di HUMIRA (Adalimumab) nell'artrite idiopatica giovanile (AIG): studio osservazionale, non interventistico, di coorte prospettico, multicentrico, per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo

termine di HUMIRA® (Adalimumab) in pazienti con artrite idiopatica giovanile (AIG) poliarticolare attiva da moderata a severa o con AIG con decorso poliarticolare (Arruolamento= 6).

- Novartis CAIN457F2304 - 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 (Arruolamento = 1).
- Sanofi DRI13925 - An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 2 to 17 Years, with Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA).
- Sanofi DRI13926 - An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 1 to 17 years, with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA).
- NovImmune NI-0501-06 - A pilot, open-label, single arm, multicenter study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of intravenous administrations of NI-0501, an anti-interferon gamma (anti-IFN $\gamma$ ) monoclonal antibody, in patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) developing Macrophage Activation Syndrome/secondary HLH (MAS/sHLH) treatment with NI-0501, an anti-interferon gamma monoclonal antibody.
- NovImmune NI-0501-05A - A multicentre study for the long-term follow-up of HLH patients who received treatment with NI-0501, an anti-interferon gamma monoclonal antibody.
- Roche WA28029 - 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 (studio chiuso nel 2018).
- The MYPAN Trial: An Open Label Randomised Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission of Childhood Polyarteritis Nodosa” (Promotore: University College London / United Kingdom - UCL).

In qualità di centro di coordinamento del network Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO, [www.printo.it](http://www.printo.it)), la nostra U.O.C. ha coordinato la raccolta e gestione dei dati nei clinical trials di III e IV fase di seguito elencati e sponsorizzato da case farmaceutiche quali Novartis, Pfizer e Roche. (Arruolamento globale dalla rete PRINTO= 3169)

- Roche WA28029 - 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 (Arruolamento globale nello studio=22).
- Roche Wa29231 - Long-Term Extension Study to Evaluate The Safety And Efficacy Of Subcutaneous Tocilizumab In Patients With Polyarticular-Course And Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (Arruolamento globale nello studio=82).
- Novartis CAIN457F2304 - 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 (Arruolamento globale nello studio=88).

- Pfizer A3921104 - Efficacy, Safety and Tolerability of Tofacitinib For Treatment Of Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis (Jia) In Children And Adolescent Subjects (Arruolamento globale nello studio=277).
- Pfizer A3921165 - Efficacy, Safety and Tolerability of Tofacitinib For Treatment Of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (Sjia) With Active Systemic Features In Children And Adolescent Subjects (Arruolamento globale nello studio= 8).

La nostra U.O.C. è inoltre risultata vincitrice del bando AIFA N. 2016-02364494 promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con il progetto "Comparison of STep-up and step-down therapeutic strategies in childhood ARthritis, (The STARS trial)". Tale studio interventistico, cofinanziato dalla Fondazione Compagnia di San Paolo, verrà coordinato da PRINTO e mira ad indagare se un intervento terapeutico precoce aggressivo nei pazienti in età pediatrica affetti da Artrite Idiopatica Giovanile (AIG), basato sulla somministrazione iniziale di Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) sintetici e biologici, (strategia Step-down), sia maggiormente efficace rispetto ad un approccio basato sull'aumento graduale del trattamento. L'efficacia delle due strategie sarà valutata confrontando la loro capacità di indurre la remissione clinica della malattia.

*"Aspetti clinico-terapeutici relativi alle malattie reumatiche valutati attraverso studi osservazionali"*

### **Descrizione**

Implementazione e conduzione di studi osservazionali focalizzati sugli aspetti clinico-terapeutici di malattie reumatiche nel bambino e nell'adolescente. Tali studi si avvalgono anche della disponibilità di dati provenienti dal Registro di farmacovigilanza (Pharmachild), dallo studio epidemiologico relativo all'outcome dell'artrite idiopatica giovanile "EPidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis" (EPOCA) e dai Registri di Patologie Rare autoinfiammatorie (Eurofever).

### **Obiettivi**

Conduzione e potenziamento di registri internazionale per la valutazione dell'efficacia, tollerabilità e qualità della vita nell'artrite Idiopatica giovanile (AIG) e nelle malattie autoinfiammatorie.

### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Radiologia, U.O.S.I.D. Centro Trial, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica, U.O.C. Genetica Medica, U.O.S. Diagnostica Molecolare e Malattie Ereditarie

### **Collaborazioni Esterne**

Circa 650 centri appartenenti al network di Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO, [www.printo.it](http://www.printo.it)) e Università degli Studi di Genova

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Avvalendosi della collaborazione di più di 650 centri afferenti alla rete di Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) gli studi osservazionali coordinati dalla nostra UOC hanno raccolto dati di più di 20000 pazienti in tutto il mondo.

Nell'ambito dello studio "A multinational study of the EPidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis (EPOCA), nel corso del 2018 è stato pubblicato il

supplemento “Cross-cultural Adaptation and Validation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) for the Assessment of the Disease Status in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: An International Effort by the Paediatric Rheumatology INTERNATIONAL Trials Organisation (PRINTO)” sulla rivista scientifica internazionale Rheumatology international.

Tale supplemento contiene 50 manoscritti che descrivono l’approccio metodologico seguito dagli altrettanti paesi della Rete incaricati di tradurre, adattare e validare il questionario JAMAR in 54 lingue.

Nell’ambito del registro di Farmacovigilanza PHARMACHILD, si è proseguita la raccolta di dati retrospettivi degli oltre 9.000 pazienti arruolati e si sono pubblicati i risultati della prima analisi:

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) raccoglie i dati di più di 4100 soggetti affetti da 26 malattie Autoinfiammatorie. Nel 2018 sono stati arruolati nello studio 138 nuovi soggetti.

---

*“Nuovi criteri classificativi delle malattie reumatiche”*

### **Obiettivi**

Lo studio si pone come obiettivo quello di ridefinire, sulla base di criteri clinici e di laboratorio basati sull’evidenza, gli attuali criteri classificativi dell’artrite idiopatica giovanile (AIG) stabiliti dalla International League of Associations for Rheumatology (ILAR) e risalenti al 1995.

### **Descrizione**

La classificazione dell’Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) della International League of Associations for Rheumatology (ILAR) presenta degli aspetti che possono essere considerati attualmente superati. Lo studio si prefigge lo scopo di elaborare nuovi criteri classificativi per l’AIG mediante un processo di validazione evidence-based.

### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Radiologia, U.O.S.I.D. Centro Trial, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

### **Collaborazioni Esterne**

- Circa 80 centri appartenenti al network di Paediatric Rheumatology INTERNATIONAL Trials Organisation (PRINTO, [www.printo.it](http://www.printo.it))
- Università degli Studi di Genova

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nell’ambito dello studio, nel corso del 2018, è stata ottenuta l’autorizzazione da parte del Comitato Etico Regionale del centro coordinatore in Italia (CER Liguria) e a seguito dell’attivazione del nostro centro, presso la nostra U.O.C. sono stati arruolati i primi 30 pazienti. Contemporaneamente, a livello nazionale ed internazionale, 33 centri hanno ottenuto l’approvazione da parte dei rispettivi Comitati di Bioetica di riferimento ed altri 52 centri sono in fase di attivazione.

---



*“Applicazione di nuove tecniche di imaging in reumatologia come ausilio per la diagnosi e per la prognosi”*

### **Obiettivi**

Valutazione del ruolo dell'imaging nel management dei pazienti affetti da malattie reumatiche dell'infanzia.

### **Descrizione**

L'ecografia articolare e la risonanza (MRI) muscolo-scheletrica hanno assunto un ruolo importante nella valutazione dello stato di malattia e nella valutazione dell'outcome a breve e a lungo termine nell'Artrite idiopatica giovanile. Al fine di impiegare tali tecniche, tra cui le misure di outcome per la valutazione dell'efficacia della terapia, è necessario che esse vengano validate (reliability feasibility e validity). Studi nell'adulto hanno ampiamente dimostrato che tali metodiche sono in grado di identificare la persistenza di un processo infiammatorio subclinico in pazienti con artrite reumatoide in remissione, con conseguenti ricadute sulla strategia terapeutica. Tale aspetto è stato ad oggi poco studiato nell'AIG.

### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Radiologia

U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

### **Collaborazioni Esterne**

OMEARCT (Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) per la Risonanza Magnetica Nucleare

OMEARCT (Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) per l'ecografia muscoloscheletrica

Gruppo di studio Italiano di ecografia muscoloscheletrica in età pediatrica (IPURE)

Gruppo di studio sull'imaging della Paediatric Rheumatology European Society (PRES)

International initiative for Pediatric musculoskeletal ultrasonography (Ped MUS)

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Sviluppo e validazione di uno score di RM per la valutazione del polso/mano nel paziente con AIG

Standardizzazione della RM e dell'esame ecografico nel paziente con AIG

Sviluppo e validazione di uno score radiografico per la valutazione delle articolazioni coxo-femorali nell'AIG

Si vedano le seguenti pubblicazioni del 2018:

- van Dijkhuizen EHP, Vanoni F, Magnano GM, Magnaguagno F, Rosendahl K, van Rossum MA, Martini A, Malattia C; the OMERACT Working Group MRI in JIA . Effect of the Inclusion of the Metacarpophalangeal Joints on the Wrist Magnetic Resonance Imaging Scoring System in Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol. 2018.
- Montefiori E, Modenese L, Di Marco R, Magni-Manzoni S, Malattia C, Petrarca M, Ronchetti A, van Dijkhuizen P, Viceconti M, Mazzà C. O 104 - MRI-based musculoskeletal models for the quantification of gait in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. Gait Posture. 2018 Sep;65 Suppl 1:216-218. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.06.139.
- Malattia C, Rinaldi M, Martini A. The role of imaging in juvenile idiopathic arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2018 Aug;14(8):681-694.

- van Dijkhuizen EHP, Aidonopoulos O, Ter Haar NM, Pires Marafon D, Magni-Manzoni S, Ioannidis YE, Putignani L, Vastert SJ, Malattia C, De Benedetti F, Martini A. Prediction of inactive disease in juvenile idiopathic arthritis: a multicentre observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Oct 1;57(10):1752-1760.
- Shelmerdine SC, Di Paolo PL, Tanturri de Horatio L, Malattia C, Magni-Manzoni S, Rosendahl K. Imaging of the hip in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2018 Jun;48(6):811-817.
- Malattia C, Tzaribachev N, van den Berg JM, Magni-Manzoni S. Juvenile idiopathic arthritis - the role of imaging from a rheumatologist's perspective. *Pediatr Radiol*. 2018 Jun;48(6):785-791.
- Avenarius DFM, Nusman C, Malattia C, de Horatio LT, Rosendahl K, Maas M, Müller LO. Current status of wrist imaging in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2018 Jun;48(6):801-810.
- Shelmerdine SC, Di Paolo PL, Rieter JFMM, Malattia C, Tanturri de Horatio L, Rosendahl K. A novel radiographic scoring system for growth abnormalities and structural change in children with juvenile idiopathic arthritis of the hip. *Pediatr Radiol*. 2018 Aug;48(8):1086-1095.
- Nusman CM, de Horatio LT, Hemke R, van Gulik EC, Ording Müller LS, Malattia C, Avenarius D, Toma P, Roth J, Tzaribachev N, Magni-Manzoni S, Maas M, Doria AS, Rosendahl K. Imaging in juvenile idiopathic arthritis - international initiatives and ongoing work. *Pediatr Radiol*. 2018 Jun;48(6):828-834.
- Lanni S, van Dijkhuizen EHP, Vanoni F, Viola S, Magnaguagno F, Magnano GM, Gandolfo C, Ravelli A, Malattia C. Ultrasound changes in synovial abnormalities induced by treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Mar-Apr;36(2):329-334.

---

### ***U.O.S.D. Centro Malattie Auto-Infiammatorie e Immunodeficienze***

*Direttore: Dottor Marco Gattorno*

*“Nuovi aspetti patogenetici delle malattie autoinfiammatorie e ricerca di nuovi geni candidati”*

#### **Obiettivi**

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 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**

U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, U.O.C. Genetica Medica

#### **Collaborazioni Esterne**

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

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel corso del 2018 è stato completato lo studio di caratterizzazione fenotipica e funzionale del modello animale knock-in di criopirionopatia sviluppato nel nostro laboratorio. Tale modello ha permesso di valutare il possibile ruolo degli inibitori della pompa protonica nell'inibizione della secrezione di IL-1 (Bertoni et al, in revisione). E' stato inoltre completato lo studio sui meccanismi patogenetici legati al difetto dei linfociti B e T nei pazienti con difetto di adenosina deaminasi 2 (DADA2, Schena et al, submitted). L'analisi proteomica dei pazienti con febbri ricorrenti monogeniche (TRAPS, FMF, MVK e CAPS) ha evidenziato dei pathway specifici per ognuna di queste malattie e permesso la possibile identificazione di biomarcatori di malattia e/o attività (Penco et al, in preparazione). E' continuato lo screening dei pazienti con sospetta Interferonopatia in oltre 100 pazienti sospetti. Tale metodica ha permesso l'identificazione di 5 pazienti con interferonopatia geneticamente determinata e il relativo trattamento con inibitori di Jak kinasi (Volpi et al, in revisione). L'analisi di nuovi geni candidati ha permesso l'identificazione di alcuni nuovi geni candidati, alcuni dei quali sono stati caratterizzati nel corso di quest'ultimo anno (Brigida et al, Blood. 2018; 29;132:2362-2374; Volpi et al J Allergy Clin Immunol. 2019 Feb 13. pii: S0091-6749(19)30206-4). E' stato infine messo a punto e validato un nuovo pannello diagnostico NGS per malattie Autoinfiammatorie in collaborazione con la UOC di Genetica Molecolare (Papa et al, sottomesso).

---

---

**Elenco pubblicazioni scientifiche anno 2018**

---

- 1) Papa R., Fiorillo Chiara, Malattia Clara, Minoia Francesca Serena, Caorsi Roberta, Assereto Stefania, Iacomino Michele, Savarese M., Nigro V., Bruno Claudio, Minetti Carlo, Picco Paolo Pietro. Inflammatory myopathy in a patient with collagen VI mutations. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2018; 47 (2): 166-167. IF grezzo: 3.021; IF Ministeriale: 1.
- 2) Schulert Grant S, Minoia Francesca Serena, Bohnsack John, Cron Randy Q, Hashad Soah, Konçđ-Paut Isabelle, Kostik Mikhail, Lovell Daniel, Maritsi Despoina, Nigrovic Peter A, Pal Priyankar, Ravelli Angelo, Shimizu Masaki, Stanevicha Valda, Vastert Sebastiaan, Woerner Andreas, de Benedetti Fabrizio, Grom Alexei A. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2018; 70 (3): 409-419. IF grezzo: 4.149; IF Ministeriale: 4.8.
- 3) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) Gruppo, Brunner Hermine I, Ruperto Nicolino, Tzaribachev Nikolay, Horneff Gerd, Chasnyk Vyacheslav G, Panaviene Violeta, Abud-Mendoza Carlos, Reiff Andreas, Alexeeva Ekaterina, Rubio-Pérez Nadina, Keltsev Vladimir, Kingsbury Daniel J, Del Rocio Maldonado Velázquez Maria, Nikishina Irina, Silverman Earl D, Joos Rik, Smolewska Elzbieta, Bandeira Mária, Minden Kirsten, van Royen-Kerkhof Annet, Emminger Wolfgang, Foeldvari Ivan, Lauwerys Bernard R, Sztajn bok Flavio, Gilmer Keith E, Xu Zhenhua, Leu Jocelyn H, Kim Lilianne, Lamberth Sarah L, Loza Matthew J, Ruperto Nicolino, Lovell D.J., Martini Alberto. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77 (1): 21-29. IF grezzo: 12.35; IF Ministeriale: 9.88.
- 4) Bonekamp Nadia, Caorsi Roberta, Viglizzo Gianmaria, De Graaf Marlies, Minoia Francesca Serena, Grossi Alice, Picco Paolo Pietro, Ceccherini Isabella, Frenkel Joost, Gattorno Marco. High-dose ustekinumab for severe childhood deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77 (8): 1241-1243. IF grezzo: 12.35; IF Ministeriale: 6.175.
- 5) Kuemmerle-Deschner Jasmin B., Hansmann Sandra, Wulffraat Nico M., Vastert Sebastiaan J., Hens Kristien, Anton Jordi, Avcin Tadej, Martini Alberto, Konçđ-Paut Isabelle, Uziel Yosef, Ravelli Angelo, Wouters Carine, Shaw David, Özen Seza, Eikelberg Andreas, Prakken Berent J., Ruperto Nicolino, Horneff Gerd, Constantin Tamas, Beresford Michael W., Sikken Marijn, Foster Helen E., Haug Iris, Schuller Sabrina, Jäggle Christine, Benseler Susanne M.. Recommendations for collaborative paediatric research including biobanking in Europe a Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77 (3): 319-327. IF grezzo: 12.35; IF Ministeriale: 9.88.
- 6) McCann Liza J., Pilkington Clarissa A., Huber Adam M., Ravelli Angelo, Appelbe Duncan, Kirkham Jamie J., Williamson Paula R., Aggarwal Amita, Christopher-Stine Lisa, Constantin Tamas, Feldman Brian M., Lundberg Ingrid, Maillard Sue, Mathiesen Pernille, Murphy Ruth, Pachman Lauren M., Reed Ann M., Rider Lisa G., Van Royen-Kerkhof Annet, Russo Ricardo, Spinty Stefan, Wedderburn Lucy R., Beresford Michael W.. Development of a consensus core dataset in juvenile dermatomyositis for clinical

- use to inform research. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77 (2): 241-250. IF grezzo: 12.35; IF Ministeriale: 7.41.
- 7) Lanni Stefano, Van Dijkhuizen Evert Hendric Pieter, Vanoni F., Viola Stefania, Magnaguagno Francesca, Magnano Gianmichele, Gandolfo Carlo, Ravelli Angelo, Malattia Clara. Ultrasound changes in synovial abnormalities induced by treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018; 36 (2): 329-334. IF grezzo: 3.201; IF Ministeriale: 4.
  - 8) Varnier G.C., Rosina S., Ferrari C., Pistorio Angela, Consolaro Alessandro, Bovis F., Dalprà S., Pilkington C., Maillard S., Civino A., Tsitsami E., de Inocencio J., Jelusic M., Vojinovic J., Espada G., Makay B., Katsicas M.M., Pratsidou-Gertsis P., Lazarevic D., Rao A.P., Marafon D.P., Ruperto Nicolino, Martini Alberto, Ravelli Angelo. Development and Testing of a Hybrid Measure of Muscle Strength in Juvenile Dermatomyositis for Use in Routine Care. *Arthritis Care & Research* 2018; 70 (9): 1312-1319. IF grezzo: 4.149; IF Ministeriale: 6.
  - 9) Harel Liora, Hashkes Philip J., Lapidus Sivia, Edwards Kathryn M., Padeh Shai, Gattorno Marco, Marshall Gary S.. The First International Conference on Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome. *Journal of Pediatrics* 2018; 193: 265-274.e3. IF grezzo: 3.667; IF Ministeriale: 3.6.
  - 10) Minoia Francesca Serena, Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo. Filling the gap Toward a disease activity tool for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology* 2018; 45 (1): 3 - 5. IF grezzo: 3.47; IF Ministeriale: 4.
  - 11) Bonekamp Nadia, Caorsi Roberta, Frenkel J., Gattorno Marco. Response to: 'Standard dose of ustekinumab for childhood-onset deficiency of interleukin-36 receptor antagonist' by Cherqaoui et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77 (12): e89. IF grezzo: 12.35; IF Ministeriale: 6.175.
  - 12) Nusman C.M., de Horatio L.T., Hemke R., van Gulik E.C., Ording Muller L.-S., Malattia Clara, Avenarius D., Toma P., Roth J., Tzaribachev N., Magni-Manzoni S., Maas M., Doria A.S., Rosendahl K. Imaging in juvenile idiopathic arthritis - international initiatives and ongoing work. *Pediatric Radiology* 2018; 48 (6): 828-834. IF grezzo: 1.826; IF Ministeriale: 2.4.
  - 13) Marchetti Carlo, Swartzwelter Benjamin, Gamboni Fabia, Neff Charles P, Richter Katrin, Azam Tania, Carta Sonia, Tengesdal Isak, Nemkov Travis, D'Alessandro Angelo, Henry Curtis, Jones Gerald S, Goodrich Scott A, St Laurent Joseph P, Jones Terry M, Scribner Curtis L, Barrow Robert B, Altman Roy D, Skouras Damaris B, Gattorno Marco, Grau Veronika, Janciauskiene Sabina, Rubartelli Anna, Joosten Leo A B, Dinarello Charles A. OLT1177, a  $\beta$ -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States Of America* 2018; 115 (7): E1530-E1539. IF grezzo: 9.504; IF Ministeriale: 3.6.
  - 14) van Dijkhuizen E. H.Pieter, Egert Tsipi, Egert Yona, Costello Wendy, Schoemaker Casper, Fernhout Marlous, Kepic Mirjam, Martini Alberto, Scala Silvia, Rotstein-Grein Ingrid, Vastert Sebastiaan J., Wulffraat Nico M.. Patient's experiences with the care for juvenile idiopathic arthritis across Europe. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16 (1): 10. IF grezzo: 2.543; IF Ministeriale: 4.8.
  - 15) Caorsi Roberta, Rusmini Marta, Volpi Stefano, Chiesa Sabrina, Pastorino Claudia, Sementa Angela Rita, Uva Paolo, Grossi Alice, Lanino Edoardo, Faraci Maura, Minoia Francesca Serena, Signa Sara, Picco Paolo Pietro, Martini Alberto, Ceccherini Isabella,

- Gattorno Marco. CD70 deficiency due to a novel mutation in a patient with severe chronic EBV infection presenting as a periodic fever. *Frontiers in Immunology* 2018; 8: 2015. IF grezzo: 5.511; IF Ministeriale: 6.
- 16) Zhang Shen Ying, Clark Nathaniel E., Freije Catherine A., Pauwels Elodie, Taggart Allison J., Okada Satoshi, Mandel Hanna, Garcia Paula, Ciancanelli Michael J., Biran Anat, Lafaille Fabien G., Tsumura Miyuki, Cobat A., Luo Jingchuan, Volpi Stefano, Zimmer Bastian, Sakata Sonoko, Dinis Alexandra, Ohara Osamu, Garcia Reino Eduardo J., Dobbs Kerry, Hasek Mary, Holloway Stephen P., McCammon Karen, Hussong Stacy A., DeRosa Nicholas, Van Skike Candice E., Katolik Adam, Lorenzo Lazaro, Hyodo Maki, Faria Emilia, Halwani Rabih, Fukuhara Rie, Smith Gregory A., Galvan Veronica, Damha Masad J., Al-Muhsen Saleh, Itan Yuval, Boeke Jef D., Notarangelo Luigi D., Studer Lorenz, Kobayashi Masao, Diogo Luisa, Fairbrother William G., Abel Laurent, Rosenberg Brad R., Hart P. John, Etzioni Amos, Casanova Jean Laurent. Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. *CELL* 2018; 172 (5): 952-965; e1-e19. IF grezzo: 31.398; IF Ministeriale: 18.839.
- 17) Constantin Tamas, Foeldvari Ivan, Anton Jordi, De Boer Joke, Czitrom-Guillaume Severine, Edelsten Clive, Gepstein Raz, Heiligenhaus Arnd, Pilkington Clarissa A., Simonini Gabriele, Uziel Yosef, Vastert Sebastian J., Wulffraat Nico M., Haasnoot Anne Mieke, Walscheid Karoline, Pàlinkàs A, Pattani Reshma, Györgyi Z, Kozma Richard, Boom Victor, Ponyi Andrea, Ravelli Angelo, Ramanan Athimalaipet V. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis The SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77 (8): 1107-1117. IF grezzo: 12.35; IF Ministeriale: 7.41.
- 18) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Gruppo, Sherman Gilad, Nemet Dan, Moshe Veronica, Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo, Ruperto Nicolino, Uziel J. Disease activity, overweight, physical activity and screen time in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018; 36 (6): 1110-1116. IF grezzo: 3.201; IF Ministeriale: 3.2.
- 19) INCHARGE Consortium Gruppo, Arthur Victoria L, Shuldiner Emily, Remmers Elaine F, Hinks Anne, Grom Alexei A, Foell Dirk, Martini Alberto, Gattorno Marco, Prahalad Sampath, Zeft Andrew S, Bohnsack John F, Ilowite Norman T, Mellins Elizabeth D, Russo Ricardo, Len Claudio, Oliveira Sheila, Yeung Rae S M, Rosenberg Alan M, Wedderburn Lucy R, Anton Jordi, Haas Johannes-Peter, Minden Kirsten, Szymanski Ann Marie, Thomson Wendy, Kastner Daniel L, Woo Patricia, Ombrello Michael J. IL1RN Variation Influences Both Disease Susceptibility and Response to Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2018; 70 (8): 1319-1330. IF grezzo: 7.873; IF Ministeriale: 4.8.
- 20) Brucato Antonio, Emmi Giacomo, Cantarini Luca, Di Lenarda Andrea, Gattorno Marco, Lopalco Giuseppe, Marcolongo Renzo, Imazio Massimo, Martini Alberto, Prisco Domenico. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children a role for IL-1 receptor antagonism. *Internal and Emergency Medicine* 2018; 13 (4): 475-489. IF grezzo: 2.453; IF Ministeriale: 4.8.
- 21) Ravelli Angelo, Consolaro Alessandro, for the EPOCA project, Martini Alberto, For the PRINTO, Ruperto Nicolino. Preface. *Rheumatology International* 2018; 38 (Suppl 1): S1-S3. IF grezzo: 1.952; IF Ministeriale: 0.8.

- 22) Rosina Silvia, Varnier Giulia Camilla, Mazzoni Marta, Lanni Stefano, Malattia Clara, Ravelli Angelo. Innovative Research Design to Meet the Challenges of Clinical Trials for Juvenile Dermatomyositis. *Current Rheumatology Reports* 2018; 20 (5): 29. IF grezzo: 3.079; IF Ministeriale: 4.
- 23) Ravelli Angelo, Consolaro Alessandro, Horneff G., Laxer R.M., Lovell D.J., Wulffraat N.M., Akikusa J.D., Al-Mayouf S.M., Avcin T., Berard R.A., Beresford M.W., Burgos-Vargas R., Cimaz R., De Benedetti F., Demirkaya E., Foell D., Itoh Y., Lahdenne P., Morgan E.M., Quartier P., Ruperto N., Russo R., Sawhney S., Scott C., Shenoi S., Swart J.F., Uziel Y., Vastert S.J., Ruperto Nicolino, Smolen J.S.. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77 (6): 819-828. IF grezzo: 12.35; IF Ministeriale: 12.35.
- 24) Conti F., Pontikaki I., D'Andrea M., Ravelli Angelo, De Benedetti F.. Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018; 36 (6): 1086-1094. IF grezzo: 3.201; IF Ministeriale: 2.4.
- 25) Cecchin V., Zannin M.E., Ferrari D., Pontikaki I., Miserocchi E., Paroli M.P., Bracaglia C., Marafon D.P., Pastore S., Parentin F., Simonini G., De Libero C., Falcini F., Petaccia A., Filocamo G., De Marco Riccardo, La Torre F., Guerriero S., Comacchio F., Muratore V., Martini G., Vittadello F., Zulian F.. Longterm Safety and Efficacy of Adalimumab and Infliximab for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Journal of Rheumatology* 2018; 45 (8): 1167-1172. IF grezzo: 3.47; IF Ministeriale: 2.4.
- 26) Vanoni F., Federici S., Antòn J., Barron K.S., Brogan P., De Benedetti F., Dedeoglu F., Demirkaya E., Hentgen V., Kallinich T., Laxer R., Russo R., Toplak N., Uziel Y., Martini Alberto, Ruperto Nicolino, Gattorno Marco, Hofer M., for the Eurofever and PRINTO. An international delphi survey for the definition of the variables for the development of new classification criteria for periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis (PFAPA). *Pediatric Rheumatology* 2018; 16 (1). IF grezzo: 2.543; IF Ministeriale: 4.8.
- 27) Shelmerdine S.C., Di Paolo P.L., Rieter J.F.M.M., Malattia Clara, Tanturri de Horatio L., Rosendahl K.. A novel radiographic scoring system for growth abnormalities and structural change in children with juvenile idiopathic arthritis of the hip. *Pediatric Radiology* 2018; 48 (8): 1086-1095. IF grezzo: 1.826; IF Ministeriale: 2.4.
- 28) Lucherini O.M., Rigante D., Sota J., Fabiani C., Obici L., Cattalini M., Gattorno Marco, Cantarini L.. Updated overview of molecular pathways involved in the most common monogenic autoinflammatory diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018; 36 (Suppl 110(1)): S3-S9. IF grezzo: 3.201; IF Ministeriale: 2.4.
- 29) Marzano A.V., Damiani G., Genovese G., Gattorno Marco. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018; 36 (Suppl 110(1)): S32-S38. IF grezzo: 3.201; IF Ministeriale: 4.
- 30) Uccelli A., Gattorno Marco. Neurological manifestations in autoinflammatory diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018; 36 (Suppl 110(1)): S61-S67. IF grezzo: 3.201; IF Ministeriale: 4.
- 31) Huergo-Zapico Leticia, Parodi Monica, Cantoni Claudia, Lavarello Chiara, Fernández-Martínez Juan L, Petretto Andrea, Balsamo Mirna, López-Soto Alejandro, Pietra Gabriella, Bugatti Mattia, Munari Enrico, Marconi Marcella, Mingari Maria Cristina, Vermi William, Moretta Lorenzo, González Segundo, Vitale Massimo. NK-cell Editing Mediates Epithelial-to-Mesenchymal Transition via Phenotypic and Proteomic Changes

- in Melanoma Cell Lines. *Cancer Research* 2018; 78 (14): 3913-3925. IF grezzo: 9.13; IF Ministeriale: 6.
- 32) Malattia Clara, Tzaribachev N., van den Berg J.M., Magni-Manzoni S.. Juvenile idiopathic arthritis - the role of imaging from a rheumatologists perspective. *Pediatric Radiology* 2018; 48 (6): 785-791. IF grezzo: 1.826; IF Ministeriale: 4.
- 33) Shelmerdine S.C., Di Paolo P.L., Tanturri de Horatio L., Malattia Clara, Magni-Manzoni S., Rosendahl K. Imaging of the hip in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Radiology* 2018; 48 (6): 811-817. IF grezzo: 1.826; IF Ministeriale: 2.4.
- 34) De Benedetti F., Gattorno Marco, Anton J., Eldad B.-C., Frenkel J., Hoffman H.M., Isabelle K.-P., Lachmann H.J., Ozen S., Simon A., Zeft A., Penades I.C., Moutschen M., Quartier P., Kasapcopur O., Shcherbina A., Hofer M., Hashkes P.J., Van der Hilst J., Hara R., Segundo B.-R., Constantin T., Gul A., Livneh A., Brogan P., Cattalini M., Obici L., Lheritier K., Speziale A., Junge G. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *New England Journal of Medicine* 2018; 378 (20): 1908-1919. IF grezzo: 79.26; IF Ministeriale: 21.
- 35) Giancane Gabriella, Alongi A., Rosina Silvia, Tibaldi J., Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo. Recent therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology* 2018; 31 (4): 476-487. IF grezzo: 3.198; IF Ministeriale: 4.
- 36) Locatelli F., Pende D., Falco Michela, Della Chiesa M., Moretta A., Moretta L. NK Cells Mediate a Crucial Graft-versus-Leukemia Effect in Haploidentical-HSCT to Cure High-Risk Acute Leukemia. *Trends in Immunology* 2018; 39 (7): 577-590. IF grezzo: 14.188; IF Ministeriale: 8.513.
- 37) Muccio Letizia, Falco Michela, Bertaina Alice, Locatelli Franco, Frassoni Francesco, Sivori Simona, Moretta Lorenzo, Moretta Alessandro, Della Chiesa Mariella. Late development of FcεRγneg Adaptive Natural Killer Cells upon human cytomegalovirus reactivation in umbilical cord blood transplantation recipients. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 1050. IF grezzo: 5.511; IF Ministeriale: 4.8.
- 38) Emmi G, Urban ML, Imazio M, Gattorno Marco, Maestroni S, Lopalco G, Cantarini L, Prisco D, Brucato A. Use of Interleukin-1 Blockers in Pericardial and Cardiovascular Diseases. *Current Cardiology Reports* 2018; 20 (8): 61. IF grezzo: 1.958; IF Ministeriale: 1.2.
- 39) Van Dijkhuizen E.H.P., Aidonopoulos O., Ter Haar N.M., Pires Marafon D., Magni-Manzoni S., Ioannidis Y.E., Putignani L., Vastert S.J., Malattia Clara, De Benedetti F., Martini Alberto. Prediction of inactive disease in juvenile idiopathic arthritis: A multicentre observational cohort study. *Rheumatology* 2018; 57 (10): 1752-1760. IF grezzo: 5.245; IF Ministeriale: 4.8.
- 40) Malattia Clara, Rinaldi Mariangela, Martini Alberto. The role of imaging in juvenile idiopathic arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology* 2018; 14 (8): 681-694. IF grezzo: 3.436; IF Ministeriale: 4.
- 41) Tsui JL, Estrada OA, Deng Z, Wang KM, Law CS, Elicker BM, Jones KD, Dell SD, Gudmundsson G, Hansdottir S, Helfgott SM, Volpi Stefano, Gattorno Marco, Waterfield MR, Chan AY, Chung SA, Ley B, Shum AK. Analysis of pulmonary features and treatment approaches in the COPA syndrome. *European Respiratory Journal* 2018; 4 (2): 00017-2018. IF grezzo: 12.244; IF Ministeriale: 9.795.
- 42) Ferrara G., Mastrangelo G., Barone P., La Torre F., Martino S., Pappagallo G., Ravelli Angelo, Taddio A., Zulian F., Cimaz R. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis:



- Advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16 (1): 46. IF grezzo: 2.543; IF Ministeriale: 3.6.
- 43) Montefiori E., Modenese L., Di Marco R., Magni-Manzoni S., Malattia Clara, Petrarca M., Ronchetti Anna Bruna, van Dijkhuizen P., Viceconti M. 104 - MRI-based musculoskeletal models for the quantification of gait in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Gait & Posture* 2018; 65 (Suppl 1): 216-218. IF grezzo: 2.273; IF Ministeriale: 3.2.
- 44) Brucato Antonio, Imazio Massimo, Cremer Paul C., Adler Yehuda, Maisch Bernhard, Lazaros George, Gattorno Marco, Caforio Alida L.P., Marcolongo Renzo, Emmi Giacomo, Martini Alberto, Klein Allan L. Recurrent pericarditis still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Internal and Emergency Medicine* 2018; 13 (6): 839-844. IF grezzo: 2.453; IF Ministeriale: 4.8.
- 45) Bono Maria, Pende D., Bertaina A., Moretta A., Chiesa M.D., Sivori S., Zecca M., Locatelli F., Moretta L., Bottino Cristina, Falco Michela. Analysis of KIR3DP1 polymorphism provides relevant information on centromeric KIR gene content. *Journal of Immunology* 2018; 201 (5): 1460-1467. IF grezzo: 4.539; IF Ministeriale: 6.
- 46) Kumar Pavanish, Yao Leong Jing, Saidin Suzan, Paleja Bhairav, van Loosdregt Jorg, Chua Camillus, Arkachaisri Thaschawee, Consolaro Alessandro, Gattorno Marco, Martini Alberto, Pischel Ken D., Williams Gary W., Lotz Martin, Albani Salvatore. Molecular mechanisms of autophagic memory in pathogenic T cells in human arthritis. *Journal of Autoimmunity* 2018; 94: 90-98. IF grezzo: 7.607; IF Ministeriale: 6.
- 47) Ter Haar N.M., Van Delft A.L.J., Annink K.V., Van Stel H., Al-Mayouf S.M., Amaryan G., Anton J., Barron K.S., Benseler S., Brogan P.A., Cantarini L., Cattalini M., Cochino A.-V., De Benedetti F., Dedeoglu F., De Jesus A.A., Demirkaya E., Dolezalova P., Durrant K.L., Fabio G., Gallizzi R., Goldbach-Mansky R., Hachulla E., Hentgen V., Herlin T., Hofer M., Hoffman H.M., Insalaco A., Jansson A.F., Kallinich T., Kone-Paut I., Kozlova A., Kuemmerle-Deschner J.B., Lachmann H.J., Laxer R.M., Martini Alberto, Nielsen S., Nikishina I., Ombrello A.K., Özen S., Papadopoulou-Alataki E., Quartier P., Rigante D., Russo R., Simon A., Trachana M., Uziel Y., Ravelli Angelo, Schulert G., Gattorno Marco. In silico validation of the autoinflammatory disease damage index. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77 (11): 1599-1605. IF grezzo: 12.35; IF Ministeriale: 12.35.
- 48) Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs Delphi study participants Gruppo, Ben-Chetrit Eldad, Gattorno Marco, Gul Ahmet, Kastner Daniel L, Lachmann Helen J, Touitou Isabelle, Ruperto Nicolino. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs) a Delphi study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77 (11): 1558-1565. IF grezzo: 12.35; IF Ministeriale: 9.88.
- 49) The OMERACT Working Group MRI in JIA Gruppo, van Dijkhuizen E H Pieter, Vanoni Federica, Magnano Gianmichele, Magnaguagno Francesca, Rosendahl Karen, van Rossum Marion A, Martini Alberto, Malattia Clara. Effect of the Inclusion of the Metacarpophalangeal Joints on the Wrist Magnetic Resonance Imaging Scoring System in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Journal of Rheumatology* 2018; 45 (11): 1581-1587. IF grezzo: 3.47; IF Ministeriale: 2.4.
- 50) Zimmer Bastian, Ewaleifoh Osefame, Harschnitz Oliver, Lee Yoon Seung, Peneau Camille, McAlpine Jessica L., Liu Becky, Tchieu Jason, Steinbeck Julius A., Lafaille Fabien, Volpi Stefano, Notarangelo Luigi D., Casanova Jean Laurent, Zhang Shen Ying, Smith Gregory A., Studer Lorenz. Human iPSC-derived trigeminal neurons lack

- constitutive TLR3-dependent immunity that protects cortical neurons from HSV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2018; 115 (37): E8775-E8782. IF grezzo: 9.504; IF Ministeriale: 3.6.
- 51) Gaggero S., Bruschi M., Petretto Andrea, Parodi M., Del Zotto Genny, Lavarello Chiara, Prato C., Santucci L., Barbuto A., Bottino Cristina, Candiano Giovanni, Moretta A., Vitale M., Moretta L., Cantoni Claudia. Nidogen-1 is a novel extracellular ligand for the NKp44 activating receptor. *Oncolmmunology* 2018; 7 (9): e1470730. IF grezzo: 5.503; IF Ministeriale: 6.
- 52) Vanoni Federica, Caorsi Roberta, Aeby Sandra, Cochard Marie, Berg Stefan, Brik Riva, Dolezalova Pavla, Neven Benedicte, Ozen Seza, Pillet Pascal, Stojanov Silvia, Wouters Carine, Gattorno Marco. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16 (1): 60. IF grezzo: 2.543; IF Ministeriale: 4.8.
- 53) Semino Claudia, Carta Sonia, Gattorno Marco, Sitia Roberto, Rubartelli Anna. Progressive waves of IL-1 $\beta$  release by primary human monocytes via sequential activation of vesicular and gasdermin D-mediated secretory pathways. *Cell Death & Disease* 2018; 9 (11): 1088. IF grezzo: 5.638; IF Ministeriale: 3.6.
- 54) Castriconi Roberta, Carrega Paolo, Dondero Alessandra, Bellora Francesca, Casu Beatrice, Regis Stefano, Ferlazzo Guido, Bottino Cristina. Molecular Mechanisms Directing Migration and Retention of Natural Killer Cells in Human Tissues. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 2324. IF grezzo: 5.511; IF Ministeriale: 6.
- 55) Foster Helen E, Vojinovic Jelena, Constantin Tamas, Martini Alberto, Dolezalova Pavla, Uziel Yosef, Smith E M D, Lamot Lovro, Wouters Carine, Avcin Tadej, Wulffraat Nico. Educational initiatives and training for paediatric rheumatology in Europe. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16 (1): 77. IF grezzo: 2.543; IF Ministeriale: 3.6.

## Linea di ricerca 4

### Ematologia, Oncologia e Terapie cellulari

---

#### Coordinatori

Dottor Carlo Dufour, Dottor Alberto Garaventa

#### Descrizione del progetto

Le aree di ricerca trattate in questo settore, riguardano A) i tumori solidi e tumori del sangue pediatrici (es neuroblastoma e leucemie) B) e le patologie di origine non tumorale, C) la fisiopatologia del sistema ematopoietico e delle cellule staminali. I punti focali di indagine sono: la caratterizzazione dei meccanismi alla base delle recidive della malattia, dall'altra la messa a punto di protocolli terapeutici innovativi basati su terapie cellulari e farmaci biologici intelligenti, lo studio delle basi biologiche e la fisiopatologia come piattaforma per sviluppare terapie innovative. Le insufficienze midollari sono un gruppo eterogeneo di malattie genetiche congenite, causate da deficit nel numero di cellule del sangue. Sebbene la percentuale di guarigione da neoplasie del sangue va aumentando, alcune forme tendono a recidivare. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) è raccomandato nei pazienti con forme severe di citopenia e nei pazienti leucemici più gravi e refrattari. Nel paziente trapiantato si instaura un complesso processo di ricostituzione immunologica che dà origine ad un sistema immunitario sano e funzionale. Il 30% dei pazienti affetti da neuroblastoma (NB) decede o va incontro a complicazioni tardive post-trattamento. E' quindi necessario trovare nuovi target terapeutici per i casi di NB refrattario mirati contro i meccanismi di resistenza alla terapia. Nell'ambito dei tumori pediatrici, è stato dimostrato che una parte importante di pazienti "guariti" sviluppano patologie degenerative. L'eterogeneità delle insufficienze midollari rende necessaria un'approfondita indagine dei geni responsabili di malattia e della relativa funzione. All'interno dei tumori risiedono cancer stem cells (CSC) resistenti alla chemioterapia. L'Istituto, sta cercando di identificare marcatori molecolari associati alle CSC del NB per elaborare strategie terapeutiche CSC-specifiche. Una percentuale significativa di pazienti guariti da tumore pediatrico sviluppa patologie degenerative, probabilmente associate a lesioni molecolari indotte dalla chemio-radioterapia. La loro identificazione potrebbe cambiare lo scenario terapeutico in questo tipo di patologie post-tumore. Poiché il trapianto di cellule ematopoietiche comporta espansione di queste cellule, lo studio delle variazioni del profilo trascrizionale dei geni delle HSC dopo trapianto (post-T) potrebbe rivelare informazioni importanti per espandere le stesse HSC per scopi terapeutici.

#### Obiettivi

1. Sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici nei casi più gravi di tumori solidi e di insufficienze midollari.
2. Identificazione di nuovi target nel NB.
3. Caratterizzazione delle alterazioni molecolari patogenetiche delle patologie degenerative post-tumore.
4. Caratterizzazione a livello molecolare della espansione delle HSC.

## Attività 2018

---

### ***U.O.C. Laboratorio cellule staminali post-natali e terapie cellulari***

*Direttore: Dottor Francesco Frassoni/Dottoressa Marina Podestà*

*“Ageing e Orologio Biologico”*

#### **Obiettivi**

Cercheremo di individuare marcatori di alterazione molecolare. Cercheremo di determinare anche l'età delle cellule trapiantate utilizzando gli stessi indicatori.

#### **Descrizione**

1. Identificazione di Marcatori molecolari di invecchiamento precoce in pazienti oncologici e/o trapiantati.
2. Analisi delle alterazioni biochimiche del metabolismo del glucosio e dell'espressione di geni che governano la funzione e la genesi mitocondriale nei lungo sopravvissuti da tumore pediatrico.
3. Espressione dei geni coinvolti nel self-renewal delle cellule staminali ematopoietiche (HSC) dopo trapianto e sequenziamento su singola cellula CD34+ in collaborazione con Le Mo KAUST, Saudi Arabia.

#### **Collaborazioni Interne**

Servizi Core Facilities

#### **Collaborazioni Esterne**

Azienda Ospedaliera San Martino/IST, Genova

Istituto di Biochimica, Università degli Studi di Genova

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Abbiamo studiato dal punto di vista metabolico le Cellule Mononucleate del sangue periferico (MNC) di soggetti sani a partire dalla prima decade di vita fino ad oltre l'ottava ed abbiamo paragonato i risultati, con quelli ottenuti valutando individui sopravvissuti a malattie oncologiche in età pediatrica (CCS); questi ultimi avevano un'età compresa tra la prima decade e la terza.

Nei sani, abbiamo osservato che il metabolismo energetico cambiava con l'avanzare dell'età passando da uno prevalentemente aerobico ad un metabolismo di tipo glicolitico. Infatti, a partire dalla quinta decade di vita le cellule mostravano un diminuzione di utilizzo del sistema OXPHOS a favore di un innalzamento dei valori di LDH ed un peggioramento della loro efficienza energetica.

Le cellule dei soggetti lungo sopravvissuti (CCS) utilizzavano, invece, un diverso metabolismo: indipendentemente dall'età e dal tempo intercorso dall'ultima chemioterapia subita, mostravano un metabolismo prevalentemente glicolitico a scapito della respirazione aerobica. Questo fatto era associato ad un aumento di prodotti, come la malondialdeide, che sottopongono la cellula a stress ossidativo.

Questi risultati sembrano essere indicativi, nei CCS; di una minore efficienza energetica associata ad un accumulo di fattori ossidativi, una condizione che potrebbe portare le cellule ad un invecchiamento precoce.

---

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

### **Obiettivi**

- 1) Sviluppo di innovative strategie metaboliche volte ad aumentare l'efficacia terapeutica di approcci di immunoterapia adottiva mediati 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**

- 1) 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. 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.
- 2) 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. 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.
- 3) Ruolo dell'ATP extracellulare e del recettore purinergico P2X7 nella progressione della LGMD2D.

### **Collaborazioni Interne**

Servizi Core Facilities

### **Collaborazioni Esterne**

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma  
Azienda Ospedaliera San Martino/IST, Genova  
Università di Chieti  
NIH/NIAID, Bethesda, USA

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

- 1) GD2-CART generati in presenza di C75, antagonista dell'enzima sintasi degli acidi grassi (FAS), sono caratterizzati dalla presenza di un maggior numero di cellule staminali della memoria all'interno delle sottopopolazioni linfocitarie CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>. Al contrario, la percentuale di cellule effettrici risulta significativamente diminuita. Parallelamente alla modulazione immunofenotipica, la presenza di C75 causa una riduzione della sintesi lipidica accompagnata da un aumento della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi. In modelli sperimentali di neuroblastoma umano, C75-GD2-CART rallentano significativamente la crescita tumorale rispetto ai GD2-CART di controllo.

- 2) Il blocco del pathway ATP/P2X7 attraverso l'uso dell'antagonista di P2X7 oATP ritarda la progressione del fenotipo distrofico in topi knockout per alfa-sarcoglicano ( $\alpha\text{sgc}^{-/-}$ ). In particolare, il trattamento con oATP diminuisce l'infiltrato infiammatorio ed aumenta il numero di cellule T regolatorie immunosoppressive a livello muscolare. L'effetto anti-infiammatorio di oATP è accompagnato da aumento di forza muscolare e diminuzione di necrosi e fibrosi. Questi risultati suggeriscono che antagonisti di P2X7, modulando la risposta innata ed adattativa a livello muscolare, possono fornire un approccio terapeutico in grado di rallentare la progressione di sarcoglicanopatie.

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

### **Obiettivi**

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**

Si vuole valutare la capacità dei linfociti T  $\gamma\delta$  a transdifferenziare in  $\alpha\beta$ . Tale transdifferenziazione può rappresentare un nuovo strumento immunoterapeutico contro le recidive leucemiche.

### **Collaborazioni Interne**

Servizi Core Facilities

### **Collaborazioni Esterne**

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma  
Azienda Ospedaliera San Martino/IST, Genova  
Università di Chieti  
NIH/NIAID, Bethesda, USA

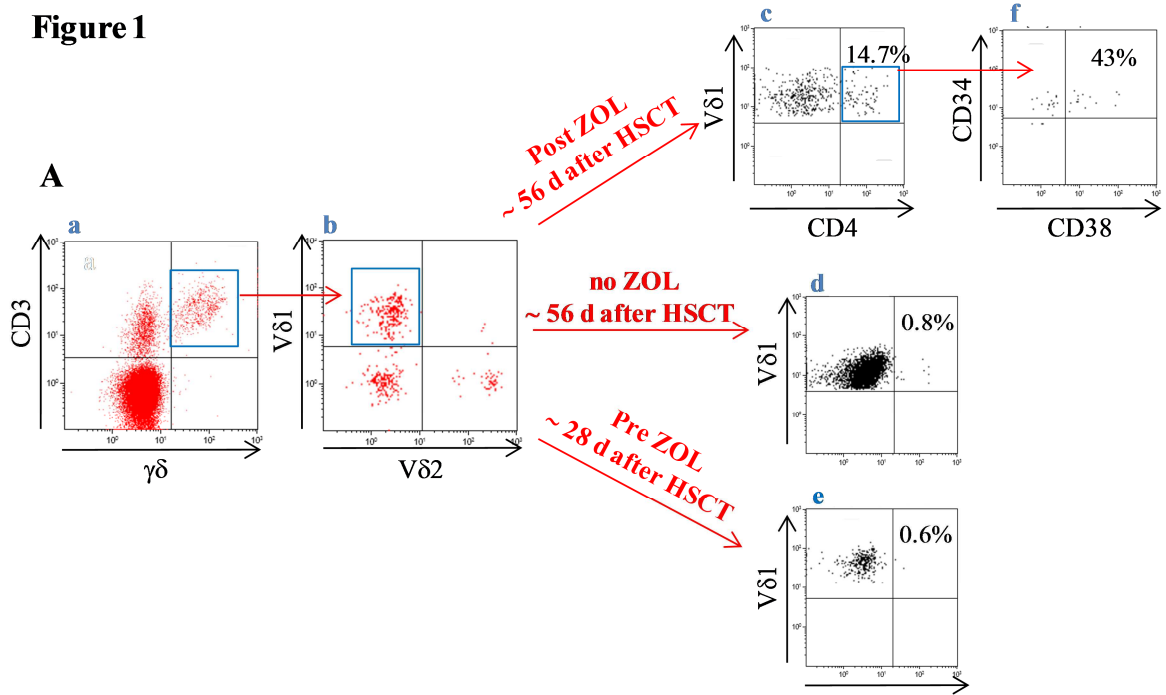
## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

We have implemented a clinical study investigating the effect on  $\gamma\delta$  T cells of *in vivo* exposure to sequential infusions of ZOL in leukemic children receiving B and  $\alpha\beta$  T-cell-depleted haplo-HSCT. The principal aim was understanding whether ZOL could influence both functional behaviour of peripheral  $\gamma\delta$  T cells and pts outcomes, underlying the mechanisms involved using classical phenotypic/functional assays synergistically integrated with innovative proteomic tools. After our publication (7) and the demonstration by Ziegler and coworkers (8) that human peripheral  $\text{CD4}^+\text{V}\delta 1^+$   $\gamma\delta$  T cells can develop into  $\alpha\beta$  T cells, we focused our investigation on searching whether such  $\gamma\delta$  T cell subset was present in our transplanted pts infused with ZOL. Flow cytometric analysis performed on PB from 15 children revealed that ZOL infusion induced the appearance of  $\text{CD3}^+\text{V}\delta 1^+$  cells that coexpressed CD4 in 13/15 pts (Figure 1A, panel a, b and c). This population was absent in PB of pts, analysed at the same time after HSCT, who did not received ZOL (Figure 1A, panel d) or in pts before ZOL infusion (Figure 1A, panel e). Furthermore, we found that  $\text{V}\delta 1^+\text{CD4}^+$   $\gamma\delta$  T cells were also  $\text{CD34}^+\text{CD38}^+$  (Figure 1A, panel f), thus suggesting that ZOL could represent a suitable *stimulus* for induction of

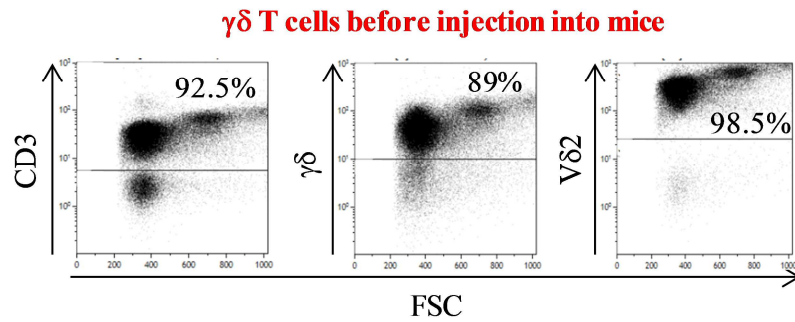
the  $\gamma\delta$  T cell subset with progenitor features, a subset reported to be able to transdifferentiate into  $\alpha\beta$  T cells.

Preliminary experiments have been performed in order to investigate whether human  $\gamma\delta$  T cells may engraft into highly immune-deficient NSG mice giving rise to  $\alpha\beta$  T cells. To this end, PBMC of hd have been expanded *ex vivo* with ZOL and IL-2 for 10-14 d. The  $\gamma\delta$  T cell population obtained was represented by  $V\delta 2^+$  cells (> 98%, Figure 2) that were subsequently purified, by immunomagnetic bead manipulation (Miltenyi Biotec), and then injected iv into mice ( $10^7$  cells/each animal). Three and eight d after  $\gamma\delta$  T cell inoculation, 50  $\mu$ l of PB from the retro-orbital vein of each mouse have been analyzed for the presence of human  $\gamma\delta$  and  $\alpha\beta$  T cells, by flow cytometry. As shown in Figure 3, human  $CD45^+$  cells (left panels), that were all  $CD3^+\gamma\delta^+$  (middle and right panels), were found in PB from mice at d 3 (Figure 3A) and 8 (Figure 3B) after cell injection.  $\alpha\beta$  T cells were never found at this time point. However, a decrease of human  $CD45^+$  cells was observed from d 3 and 8. Such decrease was constant over time and  $CD45^+$  cells were virtually undetectable after two weeks. Three weeks (21-25 d) after  $\gamma\delta$  T cell inoculation, mice were sacrificed and PB, BM, spleen, gut (divided into ileum, cecum and colon), have been collected and analysed for the presence of  $\gamma\delta$  and  $\alpha\beta$  T cells, by flow cytometry. At this time point, human  $CD45^+$  cells were almost absent in PB and spleen (not shown), whereas they were found in the other tissues. More in details, analyses of the three separated gut compartments (i.e. cecum in Figure 4A, ileum in Figure 4B and colon in Figure 4C) revealed the presence of variable proportions of  $CD45^+$  lymphocytes (panels a) that expressed CD3 (panels b) and resulted positive for expression of both  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  TCR chains (panels c). The latter cells were  $V\delta 1^+$  and  $V\delta 2^-$  (panels d), almost  $CD4^+$  (panels e) and expressed stem cell and progenitor markers (i.e. CD34 and CD38, panels f). Detailed studies on TCR V rearrangement have been planned in order to: i) define the molecular mechanisms underlying the down-regulation of the  $V\delta 2$  chain associated with the concomitant up-regulation of the  $V\delta 1$  chain, occurring after injection of  $\gamma\delta$  T cells in mice, and ii) understand which TCR chain is expressed at this stage, since the anti-TCR  $\alpha\beta$  (BD Biosciences clone T10B9.1A-31) and anti-TCR  $\gamma\delta$  (BD Biosciences clone B1 and Miltenyi Biotec clone REA591) mAbs used do not provide information whether both  $\alpha\beta$  (or  $\gamma\delta$ ) or a single  $\alpha$  or  $\beta$  chain (as well as  $\gamma$  or  $\delta$ ) is expressed. Thus, it is conceivably that the double positivity observed hides the reduced or absent expression of TCR  $\gamma$  and/or  $\alpha$  chain, as reported by Ziegler and coworkers. In other words, in our experimental condition we are not able to discriminate  $\alpha^+\beta^+\gamma^+\delta^+$  cells from those  $\alpha^+\beta^+\gamma^-\delta^+$ . Finally, flow cytometric analysis of the BM from mice revealed the presence of human  $CD45^+$  cells that were  $CD3^+\alpha\beta^+$  with absence of  $CD3^+\gamma\delta^+$  T lymphocytes (Figure 4D). In further experiments, mice were injected with the same type of graft used for transplantation of our cohort of pts and we obtained similar results to those above described. Although deep molecular characterizations are needed, our preliminary experiments revealed that i) ZOL induces in pts the  $\gamma\delta$  T cell subset reported by Ziegler et al. as “precursor” of extratymic  $\alpha\beta$  T cell development, thus suggesting that  $\gamma\delta$  T cell transdifferentiation into  $\alpha\beta$  T cells may occur, ii) recapitulation of  $\gamma\delta$  T cell differentiation may be possible in NSG mice and may take place in the gut. Taken, together, all these results strongly support the feasibility of the present proposal.

**Figure 1**



**Figure 2**



**Figure 3**

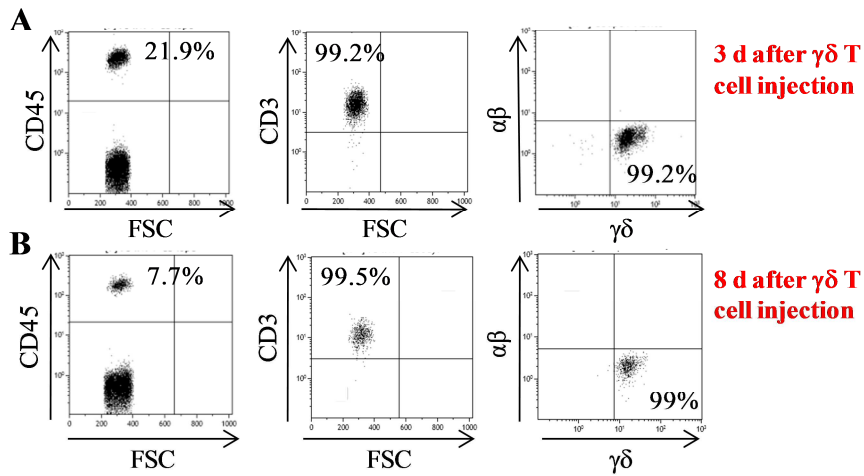
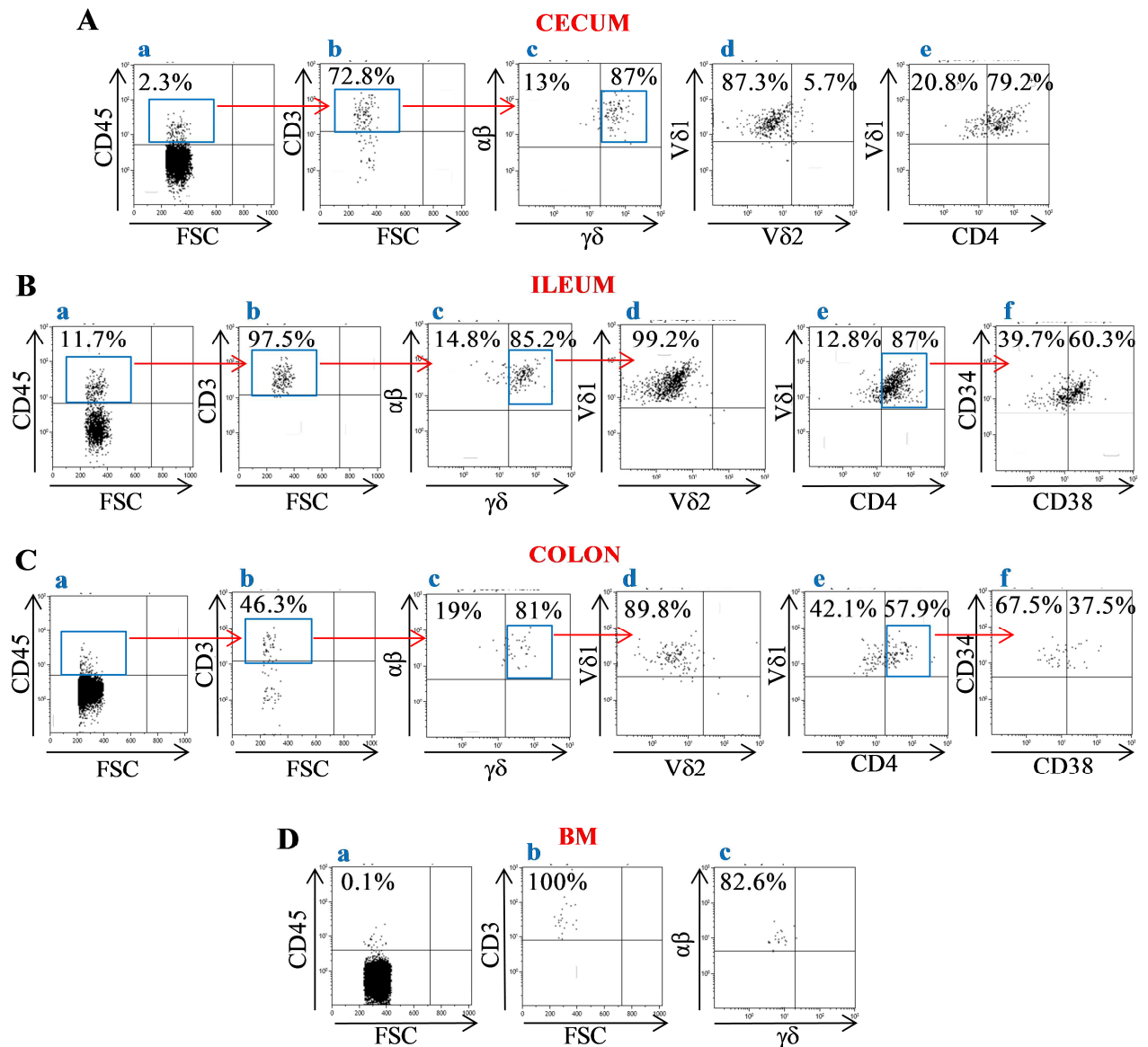




Figure 4



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

### Obiettivi

- 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-tumoral;
- 3) individuare nuovi possibili bersagli molecolari per un disegno futuro di nuove terapie mirate contro le CSC del neuroblastoma.

**Descrizione**

- 1) Analisi delle caratteristiche fenotipiche e capacità di auto-rinnovamento delle CSCs in base alla eterogeneità istologica e biologica del neuroblastoma.
- 2) Definire se differenti popolazioni di CSCs possano co-esistere all'interno dello stesso tumore.

**Collaborazioni Interne**

Servizi Core Facilities

Laboratorio di Biologia Molecolare

Laboratorio Anatomia Patologica

**Collaborazioni Esterne**

Prof Umberto Dianzani, Università del Piemonte orientale

Dott. Arturo Sala, Cancer Institute, University College London, United Kingdom

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel corso del 2018 abbiamo evidenziato una rara popolazione di cellule CD44v6<sup>+</sup>, in una percentuale che andava dal 0.5% al 1.9%, sia nei campioni di neuroblastoma primario localizzato e metastatico, che in 5 linee cellulari di neuroblastoma e nei tumori ortotopici cresciuti nella midollare del surrene di topi immunodepressi. In seguito abbiamo dimostrato che le cellule CD44v6<sup>+</sup> esprimono vari marcatori di staminalità Oct-4, Sox2 e Nanog, OPN, e SIRT1, e le stesse anomalie cromosomiche del tumore. Abbiamo analizzato un aspirato midollare di un paziente alto stadio metastatico, recidivato diverse volte che conteneva il 7% di cellule CD44v6<sup>+</sup>. Abbiamo dimostrato che in 20 biopsie di neuroblastoma prelevate dopo 4-6 cicli di chemioterapia la percentuale di cellule CD44v6<sup>+</sup> aumentava da cinque a 10 volte (8.4% ± 2.36%; p<0.001). Le cellule CD44v6<sup>+</sup>, isolate con selezione immuno-magnetica dalle linee di neuroblastoma, *in vitro* hanno generato neurosfere con caratteristiche di auto-rinnovamento. Queste osservazioni concordano con l'ipotesi di lavoro, e suggeriscono che le cellule CD44v6<sup>+</sup> hanno proprietà tipiche delle CSC, e potrebbe essere la causa della resistenza ai farmaci nei casi di neuroblastoma resistenti alle attuali terapie anti-tumorali.

---

*“Lo studio del ctDNA nella diagnosi e nel monitoraggio della resistenza alla terapia in pazienti con Neuroblastoma ad alto rischio: le basi della medicina di precisione in oncologia pediatrica”*

**Obiettivi**

Verrà utilizzata, per massimizzare la sensibilità, la tecnologia di Next Generation Sequencing (NGS) per caratterizzare le mutazioni presenti nel ctDNA di pazienti con Neuroblastoma ad alto rischio alla diagnosi, durante il trattamento ed eventualmente alla recidiva.

**Descrizione**

Lo studio si prefigge di utilizzare il ctDNA (biopsia liquida) nella diagnosi e nel monitoraggio della terapia dei pazienti con Neuroblastoma ad alto rischio rivoluzionando la cura del tumore e fornendo ai medici un accesso rapido alle informazioni di tipo molecolare già al momento della diagnosi con un potenziale impatto sulla decisionalità terapeutica. Le ricadute di questo studio saranno utili per la medicina personalizzata nella quale i clinici lavorano sempre più a stretto contatto con i biologi

per caratterizzare il tumore in tutte le sue sfumature, individuando quelle mutazioni che sono ormai bersaglio di specifiche terapie.

#### **Collaborazioni Interne**

Core Facilities, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.S.D Biologia Molecolare

#### **Collaborazioni Esterne**

Prof. Massimo Delledonne Università di Verona

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

***Data la sua natura non invasiva, ci proponiamo di utilizzare la biopsia liquida per il monitoraggio dei pazienti affetti da neuroblastoma in terapia, fornendo così un'istantanea della genomica del tumore per tutta la durata del trattamento.*** Il ctDNA è stato isolato da 10 campioni di plasma (1-2 ml) di pazienti ***con neuroblastoma ad alto rischio alla diagnosi, durante il trattamento e alla recidiva.*** Abbiamo usato, per massimizzare la sensibilità, la tecnologia di next-generation sequencing (NGS), e l'array-CGH per caratterizzare il profilo genomico del tumore e le mutazioni presenti nel ctDNA e nel exo-DNA. Tredici pazienti sono stati caratterizzati per l'espressione dei miR esosomali (exo-miR) prima e dopo la terapia d'induzione. Abbiamo osservato l'esistenza di miR differentemente espressi in risposta al trattamento. I pazienti possono essere classificati in almeno due gruppi che rappresentano risposte diverse alla terapia di induzione. Tra i miR differentemente espressi sette sono noti in letteratura per essere coinvolti nella modulazione della risposta/sensibilità delle cellule tumorali ai farmaci utilizzati per la chemioterapia d'induzione. E' quindi possibile caratterizzare e analizzare gli exo-miR da biopsie liquide e differenziare la risposta alla terapia di induzione nei pazienti ***con neuroblastoma ad alto rischio.***

#### **U.O.C. Oncologia**

*Direttore: Dottor Alberto Garaventa*

*"NEUROBLASTOMA: progetto di coordinamento della ricerca clinica e sperimentale in Italia 2018-2020"*

#### **Obiettivi**

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**

- 1) Sviluppare un tipo di analisi fatta direttamente sul plasma (Biopsia Liquida) per complementare la biopsia tumorale, che spesso non è fattibile, al fine di sfruttare il

valore prognostico e di predizione della risposta ai trattamenti derivanti dall'analisi del genoma.

- 1a) 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;
- 1b) 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.
- 2a) Identificare nuove strategie terapeutiche: sia in pre-clinica, sia sperimentando nuovi approcci terapeutici per i pazienti con malattia resistente o recidivante, in collaborazione con Pharma, ITCCC e SIOOPEN.
- 2b) Sviluppo di approcci terapeutici che combinino più farmaci sinergici con diversi meccanismi di azione.
- 2c) Coordinamento dell'impiego dei nuovi protocolli SIOOPEN 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.
- 3) Implementazione, reclutamento e analisi di studi clinici interventistici e non sui pazienti con neuroblastoma.

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica, U.O.C. Laboratorio Analisi, U.O.S.D. Laboratorio 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

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Stiamo portando avanti alcuni progetti sul Neuroblastoma miranti ad individuare nuovi fattori prognostici e modalità diagnostiche e terapeutiche innovative. In collaborazione europea e con il consorzio ITCC e la società scientifica SIOOPEN stiamo svolgendo studi di Fase I e II su nuovi farmaci antiblastici. In particolare, abbiamo concluso il primo protocollo europeo per i casi ad alto rischio fornendo importanti indicazioni per la generazione dei protocolli per il 2020: lo schema terapeutico ad alte dosi BU-Mel è superiore al CEM, l'immunoterapia con l'anticorpo monoclonale anti GD2 migliora le percentuali di sopravvivenza libera da eventi e globale, lo schema di induzione COJEC è superiore per minor tossicità allo schema N7 modificato. Inoltre abbiamo dimostrato

come in alcune forme a basso rischio è possibile non fare chemioterapia e in alcune neppure la chirurgia.

---

*“Implementazione e reclutamento di pazienti per studi clinici interventistici e osservazionali in pazienti con tumori solidi (esclusi tumori SNC) e linfomi in età pediatrica”*

**Obiettivi**

Inquadramento e trattamento dei casi di neoplasia pediatrica alla diagnosi o recidiva in protocolli di studio.

**Descrizione**

Implementazione, reclutamento e analisi di studi clinici interventistici e osservazionali in pazienti con tumori solidi o linfomi con esclusione delle leucemie, del Neuroblastoma e quelli del Sistema Nervoso Centrale.

**Collaborazioni Interne**

U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica, U.O.S.D. Trapianto di Midollo, U.O.C. Chirurgia, U.O.C. Anatomia Patologica

**Collaborazioni Esterne**

Centri aderenti all’AIEOP (Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Abbiamo proseguito la partecipazione a diversi protocolli cooperativi internazionali e nazionali per il trattamento delle principali neoplasie dell’età pediatrica ed in particolare per i Sarcomi dei Tessuti Molli (chiuso nel 2018 il protocollo EpSSG2005 la cui analisi è in corso), i Sarcomi Ossei (chiuso nel 2019), i Linfomi di Hodgkin (avviato nel 2017) e l’Istocitosi LC (avviato nel 2018, in corso l’analisi dei dati del protocollo precedente). 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 antiemetici 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 sopravvivenza dopo trattamento per neoplasia in età pediatrica.

---

***U.O.C. Ematologia***

*Direttore: Dottor Carlo Dufour*

*“Marrow failure syndromes e citopenie autoimmuni”*

**Obiettivi**

- 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).

**Descrizione**

- 1a) Registro Unificato Anemia di Fanconi. 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.
- 1.b) Registro ALPS e neutropenie: Aggiornamento registro e arruolamento nuovi casi
- 1.c) Registro nazionale delle telomeropatie. Istituzione e arruolamento .
- 2) Analisi di pazienti "intermedi" con quadri clinici con caratteristiche compatibili con la diagnosi di marrow failure, immunodeficit, dismetabolismo. Molti di questi pazienti sono identificati nei Registri di cui sopra.
- Al fine di un inquadramento diagnostico e di un corretto indirizzo terapeutico, si effettuerà la caratterizzazione fenotipica e genotipica di questi pazienti attraverso gli strumenti diagnostici quali colture cellulari, Elisa, sierologie, Flow-Cytometry, Biologia molecolare tradizionale o NGS panels/WES.
- 3) Studio clinico internazionale 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).

**Collaborazioni Interne**

U.O.S.D. Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche, U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare, U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia

**Collaborazioni Esterne**

Centri EBMT (per Aplasie 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

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

- 1.a Registro Unificato Anemia di Fanconi: E' stata approvata dal Comitato Etico Regionale nel gennaio 2019 la fusione dei dati contenuti nei due databases italiani esistenti, quello avente sede presso la ASL1 Napoli Centro e quello dell'Istituto G. Gaslini. Le informazioni cliniche e biologiche che caratterizzano i pazienti formeranno un unico database, che verrà denominato "Nuovo Database Italiano Anemia di Fanconi". Il passo successivo sarà quello di inserire nel database Gaslini i dati dei pazienti non comuni ai due registri e continuando naturalmente ad arruolare nuovi pazienti e a seguire il follow up dei pazienti già inseriti.
- 1.b Implementazione Registri Alps e Neutropenie. Entrambi i registri sono stati implementati ed ora raccolgono rispettivamente 230 (incremento di 35 pazienti arruolati nel 2018) e 645 (incremento di 101 pazienti arruolati nel 2018).
- 1.c Database nazionale telomeropatie: Progetto di creazione di un database nazionale allo scopo di raccogliere i dati clinico-molecolari dei pazienti italiani con telomeropatie, per acquisire più conoscenze sull'epidemiologia e sull'eterogeneità

- clinica, evolutiva e prognostica di tali condizioni. Attualmente è stato redatto il protocollo ed è in fase di approvazione da parte del nostro Comitato Etico regionale.
2. L'identificazione e la tipizzazione di pazienti con tali caratteristiche è proseguita e sono stati stabiliti contatti internazionali (Marrow Failure Program, St Jude Children's Hospital, Memphis Tennessee, US, Prof Marcin Wlodarski) per lo studio collaborativo di tali soggetti.
  3. Lo studio si è concluso dimostrando che i soggetti che ricevono dosi di G-CSF < 10 gamma/kg/die hanno un outcome migliore se non sottoposti a trapianto di midollo osseo. I dati saranno sottoposti ad una rivista internazionale ad index per la pubblicazione.

I programmi di cui sopra e quelli ad essi collaterali ongoing nella UOC Ematologi hanno generato nel 2018 le seguenti 22 pubblicazioni su riviste internazionali ad index cui hanno partecipato i componenti della UOC Ematologia.

- 1) Idiopathic neutropenia of infancy: Data from the Italian Neutropenia Registry. Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, Onofrillo D, Russo G, Barone A, Bonanomi S, Boscarol G, Finocchi A, Ghilardi R, Giordano P, Ladogana S, Lassandro G, Luti L, Lanza T, Mandaglio R, Marra N, Martire B, Mastrodicasa E, Motta M, Notarangelo LD, Pillon M, Porretti L, Serafinelli J, Trizzino A, Tucci F, Veltroni M, Verzegnassi F, Ramenghi U, Dufour C. *Am J Hematol.* 2019 Feb;94(2):216-222. doi: 10.1002/ajh.25353. Epub 2018 Dec 18.
- 2) A Global MicroRNA Profile in Fanconi Anemia: A Pilot Study. Degan P, Cappelli E, Longobardi M, Pulliero A, Cuccarolo P, Dufour C, Ravera S, Calzia D, Izzotti A. *Metab Syndr Relat Disord.* 2019 Feb;17(1):53-59. doi: 10.1089/met.2018.0085. Epub 2018 Oct 30.
- 3) Aerobic metabolism dysfunction as one of the links between Fanconi anemia-deficient pathway and the aggressive cell invasion in head and neck cancer cells. Cappelli E, Degan P, Dufour C, Ravera S. *Oral Oncol.* 2018 Dec;87:210-211. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.10.016. Epub 2018 Oct 21. No abstract available.
- 4) Circulating Follicular Helper and Follicular Regulatory T Cells Are Severely Compromised in Human CD40 Deficiency: A Case Report. Cicalese MP, Gerosa J, Baronio M, Montin D, Licciardi F, Soresina A, Dellepiane RM, Miano M, Baselli LA, Volpi S, Dufour C, Plebani A, Aiuti A, Lougaris V, Fousteri G. *Front Immunol.* 2018 Aug 6;9:1761. doi: 10.3389/fimmu.2018.01761. eCollection 2018.
- 5) Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, Knol C, van Biezen A, Bresters D, Veys P, Yoshimi A, Fagioli F, Mats B, Zecca M, Faraci M, Miano M, Arcuri L, Maschan M, O'Brien T, Diaz MA, Sevilla J, Smith O, Peffault de Latour R, de la Fuente J, Or R, Van Lint MT, Tolar J, Aljurf M, Fisher A, Skorobogatova EV, Diaz de Heredia C, Risitano A, Dalle JH, Sedláček P, Ghavamzadeh A, Dufour C. *Br J Haematol.* 2018 Oct;183(1):110-118. doi: 10.1111/bjh.15495. Epub 2018 Jul 9.
- 6) Mesenchymal stromal cells from Shwachman-Diamond syndrome patients fail to recreate a bone marrow niche in vivo and exhibit impaired angiogenesis. Bardelli D, Dander E, Bugarin C, Cappuzzello C, Pievani A, Fazio G, Pierani P, Corti P, Farruggia P, Dufour C, Cesaro S, Cipolli M, Biondi A, D'Amico G. *Br J Haematol.* 2018 Jul;182(1):114-124. doi: 10.1111/bjh.15388. Epub 2018 May 16.
- 7) Recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) for a curriculum in hematopoietic cell transplantation. Mohty M, Duarte RF,

- Kuball J, Bader P, Basak GW, Bonini C, Carreras E, Chabannon C, Dufour C, Gennery A, Lankester A, Lanza F, Ljungman P, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Sureda A, Kröger N. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Dec;53(12):1548-1552. doi: 10.1038/s41409-018-0190-9. Epub 2018 May 2.
- 8) Sirolimus as a rescue therapy in children with immune thrombocytopenia refractory to mycophenolate mofetil. Miano M, Rotulo GA, Palmisani E, Giaimo M, Fioredda F, Pierri F, Pezzulla A, Licciardello M, Terranova P, Lanza T, Cappelli E, Maggiore R, Calvillo M, Micalizzi C, Russo G, Dufour C. *Am J Hematol*. 2018 Jul;93(7):E175-E177. doi: 10.1002/ajh.25119. Epub 2018 May 6. No abstract available.
  - 9) Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Dufour C, Kröger N, Kuball J, Lankester A, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Mohty M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2018 Sep;53(9):1139-1148. doi: 10.1038/s41409-018-0153-1. Epub 2018 Mar 14.
  - 10) Altered lipid metabolism could drive the bone marrow failure in fanconi anaemia. Ravera S, Degan P, Sabatini F, Columbaro M, Dufour C, Cappelli E. *Br J Haematol*. 2019 Feb;184(4):693-696. doi: 10.1111/bjh.15171. Epub 2018 Mar 12. No abstract available.
  - 11) Clinical features and therapeutic challenges of cytopenias belonging to alps and alps-related (ARS) phenotype. Palmisani E, Miano M, Micalizzi C, Calvillo M, Pierri F, Terranova P, Lanza T, Lanciotti M, Riccardi F, Todiere A, Zanardi S, Caviglia I, Dufour C, Fioredda F. *Br J Haematol*. 2019 Mar;184(5):861-864. doi: 10.1111/bjh.15178. Epub 2018 Mar 12. No abstract available.
  - 12) Fanconi anemia: from DNA repair to metabolism. Ravera S, Dufour C, Degan P, Cappelli E. *Eur J Hum Genet*. 2018 Apr;26(4):475-476. doi: 10.1038/s41431-017-0046-6. Epub 2018 Feb 2. No abstract available.
  - 13) Pearson syndrome. Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. *Expert Rev Hematol*. 2018 Mar;11(3):239-246. doi: 10.1080/17474086.2018.1426454. Epub 2018 Jan 23. Review.
  - 14) Hypomorphic FANCA mutations correlate with mild mitochondrial and clinical phenotype in Fanconi anemia. Bottega R, Nicchia E, Cappelli E, Ravera S, De Rocco D, Faleschini M, Corsolini F, Pierri F, Calvillo M, Russo G, Casazza G, Ramenghi U, Farruggia P, Dufour C, Savoia A. *Haematologica*. 2018 Mar;103(3):417-426. doi: 10.3324/haematol.2017.176131. Epub 2017 Dec 21.
  - 15) RAG deficiency with ALPS features successfully treated with TCR $\alpha\beta$ /CD19 cell depleted haploidentical stem cell transplant. Westermann-Clark E, Grossi A, Fioredda F, Giardino S, Cappelli E, Terranova P, Palmisani E, Farmer JR, Foldvari Z, Yamazaki Y, Faraci M, Lanino E, Notarangelo LD, Dufour C, Ceccherini I, Walter JE, Miano M. *Clin Immunol*. 2018 Feb;187:102-103. doi: 10.1016/j.clim.2017.10.012. Epub 2017 Nov 20. No abstract available.
  - 16) Concentration-dependent metabolic effects of metformin in healthy and Fanconi anemia lymphoblast cells. Ravera S, Cossu V, Tappino B, Nicchia E, Dufour C, Cavani S, Sciotto A, Bolognesi C, Columbaro M, Degan P, Cappelli E. *J Cell Physiol*. 2018 Feb;233(2):1736-1751. doi: 10.1002/jcp.26085. Epub 2017 Aug 23.
  - 17) Hydroxyurea prescription, availability and use for children with sickle cell disease in Italy: Results of a National Multicenter survey. Colombatti R, Palazzi G, Masera N,



- Notarangelo LD, Bonetti E, Samperi P, Barone A, Perrotta S, Facchini E, Miano M, Del Vecchio GC, Guerzoni ME, Corti P, Menzato F, Cesaro S, Casale M, Rigano P, Forni GL, Russo G, Sainati L; Italian Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia Investigators. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Feb;65(2). doi: 10.1002/pbc.26774. Epub 2017 Sep 4.
- 18) First line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012. Bacigalupo A, Oneto R, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Dufour C, Kojima S, Zhu X, Chen X, Issaragrisil S, Chuncharunee S, Chul Jeong D, Giammarco S, Teresa Van Lint M, Zheng Y, Vallejo C. *Am J Hematol*. 2019 Jan;94(1):165. doi: 10.1002/ajh.25138. Epub 2018 Jul 23. No abstract available.
- 19) Impact of T-cell depletion strategies on outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for idiopathic aplastic anemia: A study on behalf of the European blood and marrow transplant severe aplastic anemia working party. Samarasinghe S, Clesham K, Iacobelli S, Sbianchi G, Knol C, Hamladji RM, Socié G, Aljurf M, Koh M, Sengeloev H, Dalle JH, Robinson S, Van Lint MT, Halkes CJM, Beelen D, Mufti GJ, Snowden J, Blaise D, de Latour RP, Marsh J, Dufour C, Risitano AM; Severe Aplastic Anaemia Working Party of the EBMT. *Am J Hematol*. 2019 Jan;94(1):80-86.
- 20) Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients Aged 50 Years or Older with Severe Aplastic Anemia. Rice C, Eikema DJ, Marsh JCW, Knol C, Hebert K, Putter H, Peterson E, Deeg HJ, Halkes S, Pidala J, Anderlini P, Tischer J, Kroger N, McDonald A, Antin JH, Schaap NP, Hallek M, Einsele H, Mathews V, Kapoor N, Boelens JJ, Mufti GJ, Potter V, Pefault de la Tour R, Eapen M, Dufour C. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Sep 5. pii: S1083-8791(18)30531-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.08.029. [Epub ahead
- 21) First line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012. Bacigalupo A, Oneto R, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Dufour C, Kojima S, Zhu X, Chen X, Issaragrisil S, Chuncharunee S, Jeong DC, Giammarco S, Van Lint MT, Zheng Y, Vallejo C. *Am J Hematol*. 2018 May;93(5):643-648. doi: 10.1002/ajh.25081. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Am J Hematol*. 2019 Jan;94(1):165.
- 22) Hepatic veno-occlusive disease during isavuconazole administration. Mesini A, Cangemi G, Palmisani E, Dufour C, Castagnola E. *J Chemother*. 2018 Feb;30(1):63-64. doi: 10.1080/1120009X.2017.1418619. Epub 2017 Dec 26. No abstract available.

---

*“Trials clinici e studi osservazionali in leucemie dell’infanzia”*

**Obiettivi**

Implementazione di studi clinici e reclutamento dei relativi pazienti in studi clinici sperimentali in Leucemie dell’Infanzia.

**Descrizione**

Implementazione, reclutamento e analisi di studi clinici interventistici e non sulle leucemie (linfatiche acute, mieloidi acute, JMML, LMC).

**Collaborazioni Esterne**

Centri EBMT e centri AIEOP

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

L'incremento del numero di studi clinici sulle leucemie e dei pazienti reclutati del 2018:

- Due studi clinici sperimentali ongoing sulle leucemie acute pediatriche (Dartumumab e Blinatumumab) di cui uno nuovo del 2018 (Daratumumab)
- 22 pazienti con leucemie acute in studi osservazionali
- 3 pazienti inclusi in studi clinici sperimentali (2 pazienti nello studio Daratumumab, uno nello studio Blinatumumab)

Gli studi clinici sulle leucemie hanno generato le 6 seguenti pubblicazioni su riviste internazionali ad index.

- 1) Osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study of the Italian Association of Pediatric Haemato-Oncology (AIEOP). Parasole R, Valsecchi MG, Silvestri D, Locatelli F, Barisione E, Petruzzello F, Putti MC, Micalizzi C, Colombini A, Mura R, Mina T, Testi AM, Notarangelo LD, Santoro N, Casini T, Consarino C, Nigro LL, Ziino O, Giagnuolo G, Rizzari C, Conter V. Blood Cancer J. 2018 Nov 15;8(12):115. doi: 10.1038/s41408-018-0150-z. No abstract available.
- 2) Real-Life Management of Children and Adolescents with Chronic Myeloid Leukemia: The Italian Experience. Giona F, Santopietro M, Menna G, Putti MC, Micalizzi C, Santoro N, Ziino O, Mura R, Ladogana S, Iaria G, Sau A, Burnelli R, Vacca N, Bernasconi S, Consarino C, Petruzzello F, Moleti ML, Biondi A, Locatelli F, Foà R. Acta Haematol. 2018;140(2):105-111. doi: 10.1159/000491546. Epub 2018 Sep 18.
- 3) Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for childhood acute promyelocytic leukaemia. Strocchio L, Gurnari C, Santoro N, Putti MC, Micalizzi C, Zecca M, Cuccurullo R, Girardi K, Diverio D, Testi AM, Lo-Coco F, Locatelli F. Br J Haematol. 2018 Jul 20. doi: 10.1111/bjh.15507. [Epub ahead of print] No abstract available.
- 4) Mortality and long-term quality of life after percutaneous tracheotomy in Intensive Care Unit: a prospective observational study. Vargas M, Sutherasan Y, Brunetti I, Micalizzi C, Insorsi A, Ball L, Folentino M, Sileo R, De Lucia A, Cerana M, Accattatis A, De Lisi D, Gratarola A, Mora F, Peretti G, Servillo G, Pelosi P. Minerva Anestesiol. 2018 Sep;84(9):1024-1031. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12133-X. Epub 2018 Jan 16.
- 5) Early response does not predict outcome in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia treated with high-dose imatinib. Giona F, Saglio G, Santopietro M, Menna G, Putti MC, Micalizzi C, Iaria G, Santoro N, Ladogana S, Mura R, Burnelli R, Consarino C, Cosmi C, Moleti ML, Leszl A, Tucci F, Nanni M, Diverio D, Biondi A, Locatelli F, Foà R. Br J Haematol. 2018 Mar;180(6):895-898. doi: 10.1111/bjh.14458. Epub 2016 Dec 16. No abstract available.
- 6) A phase 1/2, open-label, dose-escalation study of midostaurin in children with relapsed or refractory acute leukaemia. Zwaan CM, Söderhäll S, Brethon B, Luciani M, Rizzari C, Stam RW, Besse E, Dutreix C, Fagioli F, Ho PA, Dufour C, Pieters R. Br J Haematol. 2018 Sep 11. doi: 10.1111/bjh.15593. [Epub ahead of print].

### ***U.O.C. Malattie Infettive***

*Direttore: Dottor Elio Castagnola*

*"Gestione delle complicanze infettive nel paziente pediatrico complesso"*

#### **Obiettivi**

Miglioramento delle terapie delle infezioni nel paziente pediatrico critico.

### Descrizione

- 1) Raccomandazioni 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.
- 2) Miglioramento della 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.
- 3) Studio epidemiologico sull'incidenza delle batteriemie da patogeni resistenti agli antibiotici in bambini in chemioterapia antineoplastica o sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche.

### Collaborazioni Interne

U.O.C. Ematologia, U.O.C. Oncologia, U.O.S.D. Centro di Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica, U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo, U.O.S.D. Centro di Neuro-oncologia, U.O.C. Laboratorio Analisi

### 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

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

Nel corso del 2018 sono stati ottenuti i seguenti risultati:

1. **Raccomandazioni 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:** stesura di linee guida (multicentrico) per la prevenzione/terapia dell'aspergillosi in età pediatrica, attualmente in corso di valutazione da parte di Clinical Microbiology and Infection; stesura di linee guida (multicentrico) per la prevenzione/terapia della mucormicosi, attualmente in corso di valutazione da parte di Lancet Infectious Diseases; stesura di linee guida (multicentrico) per la diagnosi delle infezioni fungine invasive attualmente in corso di valutazione da parte di Clinical Infectious Diseases. Linee guida della gestione del C.difficile in emato-oncologia pediatrica (J Clin Oncol).
2. **Miglioramento della 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:** valutazione dell'area sotto la curva (AUC) concentrazione-tempo di colistina in età pediatrica (Clinical Infectious Diseases); valutazioni delle concentrazioni tossiche di piperacillina-tazobactam e meropenem (Minerva Anestesiol); revisione dati di PK/PD degli antibiotici (J Chemother).
3. **Studio epidemiologico, sull'incidenza delle batteriemie da patogeni resistenti agli antibiotici in bambini in chemioterapia antineoplastica o sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche.** Sono stati effettuati studi di epidemiologia delle infezioni in TMO (multicentrico, Bone Marrow Transpl), e di infezioni da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (J Infect Public Health), profilassi chirurgica in pazienti pediatrici con tumore solido (Infez Med); sensibilità a ceftaroline di S. Aureus isolati in pazienti pediatrici (J Chemother).

## **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”*

### **Obiettivi**

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**

U.O.C. Laboratorio Analisi, Servizi Core Facilities, U.O.C. Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapie cellulari, Dipartimento Integrato di Scienze Pediatriche ed Emato-Oncologiche, Dipartimento Integrato Neuroscienze Mediche e Chirurgiche e Riabilitazione-Continuità Cure (RCC)

### **Collaborazioni Esterne**

SIT E.O. Ospedali Galliera

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel corso del 2018 sono stati forniti campioni ematici di coorti di soggetti sani omogenei per caratteristiche di sesso ed età per una serie di studi tra cui si ricordano:

- Untargeted Metabolite Profiling Session: establishing a Shareable Spectral MSMS Library and Accurate Mass Retention Time (AMRT) Database for pediatric metabolomics analysis.
- Connessioni tra SNC e microbioma intestinale nelle patologie neuropsichiatriche pediatriche e dell'adulto.
- Farmacogenetica delle epilessie: fattori predittivi e predisponenti la farmacoresistenza.
- Microbioma intestinale e SLA.

- Bristol Stool test per esplorare le funzioni cognitive dell'asse intestino-cervello in pazienti con epilessia.
- Profili normali delle metanefrine dosate in UHPLC-MS/MS ad altissima risoluzione per la messa a punto della metodica di dosaggio quantitative.
- Dosaggio di un pool di 9 antiepilettici nel plasma con metodica dried-spot-validation della metodica.

Collaborazione con la Cell factory:

- validazione del metodo di produzione di linfociti ECV, CMV e adenovirus specifici a partire da coorti di donatori di piastrine sani. La validazione del processo è stata comprensiva di:
    - validazione test funzionale per identificazione dei soggetti immuni (studio del profilo antricorpale e test di attivazione dei linfociti patogeno-specifici);
    - validazione della procedura aferetica di raccolta dei linfomonociti da donatori sani.
- 

### ***U.O.S.D. Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia***

*Direttore: Dottor Mirco Ponzoni*

*"Ricerca traslazionale sui tumori pediatrici"*

#### **Obiettivi**

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**

- 1) Messa a punto di modelli animali derivati da paziente, biologicamente e clinicamente rilevanti, per lo studio di terapie sperimentali oncologiche.
- 2) Sviluppo di nuovi farmaci anti-tumorali per terapie oncologiche personalizzate e possibili combinazioni terapeutiche.
- 3) 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.
- 4) Implementazione delle terapie anti-tumorali basate sul targeting molecolare mediante RNA-interference e sviluppo di nuovi approcci nanotecnologici per il gene editing.
- 5) Valutazione molecolare della malattia midollare ed ematica nel NB e sua rilevanza clinica.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Oncologia, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Laboratori Analisi

**Collaborazioni Esterne**

Medicina Nucleare, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova  
 Dipartimento di Drug Design and Development e NanoBioInteractions&NanoDiagnostics Group, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova  
 Dipartimento di Anatomia e Istologia Umana, Università di Bari  
 Istituto San Raffaele, DIBIT, Milano  
 Dipartimento Biotecnologie, Università degli Studi di Siena  
 Dipartimento Oncologia Sperimentale, IRCCS INT-Milano  
 Università di Napoli Federico II e CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli  
 Laboratory of Computational Metagenomics, Università di Trento  
 Dip. Medicina Molecolare, Università di Roma La Sapienza  
 Northern Institute for Cancer Research, Newcastle University, UK  
 Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portogallo  
 Cancer Medicine Research, St James's University, Leeds (UK)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Le seguenti pubblicazioni testimoniano l'impegno del Laboratorio nel campo della ricerca traslazionale sui tumori pediatrici ed in particolare delle terapie sperimentali oncologiche e le collaborazioni internazionali in essere.

- Ponzoni M, et al., Targeting Macrophages as a Potential Therapeutic Intervention: Impact on Inflammatory Diseases and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 4;19(7).
- Morandi F, et al., Updated clinical and biological information from the two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with relapsed/refractory neuroblastoma. *Oncoimmunology* 2018 Jul 30;7(9):e1468953.
- Ponzoni M, et al. Enhancement of Tumor Homing by Chemotherapy-Loaded Nanoparticles. *Small* 2018 Oct 7:e1802886. doi: 10.1002/smll.201802886.
- Morandi F, et al., Novel Immunotherapeutic Approaches for Neuroblastoma and Malignant Melanoma. *J Immunol Res.* 2018 Oct 30;2018:8097398. doi: 10.1155/2018/8097398. eCollection 2018. PMID: 30510968.
- Chen L, et al., Preclinical evaluation of the first intravenous small molecule MDM2 antagonist alone and in combination with temozolomide in neuroblastoma. *Int J Cancer.* 2018 Dec 11. doi: 10.1002/ijc.32058.

***U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo***

*Direttore: Dottor Edoardo Lanino*

*“Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche per malattie oncologiche e non in età pediatrica”*

**Obiettivi**

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.

Valutazione di Ruxolitinib (inibitore di JAK2) vs miglior trattamento disponibile per la terapia della GvHD acuta e cronica refrattaria al trattamento steroideo convenzionale nei bambini e negli adolescenti sottoposti a TCSE allogenico.

**Descrizione**

- 1a) Contributo a studi nei quali il trapianto allogenico è utilizzato in fase terapeutica
- 1b) Descrizione e analisi fattori di rischio per outcome specifici in pazienti sottoposti ad allo-TCSE
- 2) Utilizzo nuovi farmaci per il trattamento della GVHD acuta e cronica refrattaria al trattamento convenzionale

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Postnatali e Terapie Cellulari, U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

**Collaborazioni Esterne**

U.O.C. Immunologia, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino- IST, Genova  
IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale, Ospedale Galliera, Genova

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Tutti i pazienti con indicazione a TCSE ed idoneità alla procedura sono stati sottoposti a trapianto. In assenza di un familiare HLA identico, l'algoritmo di selezione del donatore ha privilegiato il donatore non consanguineo 10/10 > familiare aploidentico > MUD ≤10/10, con l'eccezione di insufficienze midollari congenite e immunodeficienze primitive, dove è stato utilizzato in prima scelta trapianto aploidentico con selezione negativa TCRalfa-beta/CD19. In evenienza di sviluppo di GVHD acuta o cronica refrattaria, è stata studiata l'attività dell'inibitore di JAK2 ruxolitinib in 7 pazienti (in 2 adolescenti nel contesto di uno studio randomizzato multicentrico) ed è stata conclusa e pubblicata l'analisi dei pazienti con forme refrattarie trattati con anticorpo antiTNFα (*Faraci M. et al; Etanercept as Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients Children; Biol Blood Bone Marrow Transplant 2018.*

---

*“Trapianto da donatore aploidentico di cellule staminali emopoietiche in pediatria: valutazione di differenti piattaforme per la prevenzione della GVHD”*

**Obiettivi**

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**

- 1a) Confronto fra piattaforma con utilizzo della ciclofosfamide post-trapianto e selezione negativa di TRCalfa-beta/CD19.
- 1b) Selezione del donatore in base a KIR genotyping: 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.
- 2) Impatto della immunizzazione anti HLA nell'outcome del trapianto di midollo non compatibile: 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.

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Postnatali e Terapie Cellulari, U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

#### **Collaborazioni Esterne**

U.O.C. Immunologia, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino- IST, Genova  
IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale, Ospedale Galliera, Genova

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel corso del 2018 tutti i pazienti con indicazione a TCSE e privi di un familiare istocompatibile sono stati valutati per la possibilità di accedere in tempi rapidi a trapianto da non consanguineo (MUD); in caso di urgenza o mancata identificazione di un MUD con identità HLA 10/10 si è proceduto a trapianto da genitore aploidentico, privilegiando la piattaforma con selezione negativa TCRalfa-beta/CD19 nelle patologie non neoplastiche e la piattaforma ciclofosfamide post-trapianto nelle neoplastiche. In ogni caso la selezione del donatore è stata basata sulla alloreattività KIR, B-content, espressione di recettori attivatori e sulla assenza di anticorpi anti-HLA donatore-specifici nel ricevente. In tutti i casi si è ottenuto attecchimento completo ed in 1 solo caso si è manifestata GVHD acuta di grado  $\geq 2$ . In nessun caso di leucemia si è manifestata recidiva di malattia e il 100% dei pazienti è vivo senza segni di malattia. L'analisi comparativa fra i pazienti con patologia neoplastica sottoposti a TCSE da MUD (10/10 vs <10/10) o da donatore aploidentico ha evidenziato un outcome comparabile fra 10/10 e aplo, con superiorità di entrambi rispetto a MUD <10/10. Il trend in favore di ridotta probabilità di GVHD acuta e cronica nei TCSE aplo rispetto a MUD 10/10 suggerisce la superiorità di questa strategia, ed il dato è in fase di verifica in una ampia casistica multicentrica. La maggiore maneggevolezza nel timing dei trapianti da familiare aploidentico rispetto al MUD costituisce ulteriore criterio preferenziale della metodica.

### ***U.O.S.D. Centro di Emostasi e Trombosi***

*Direttore: Dottor Angelo Claudio Molinari*

*“Studi clinici e biologici in bambini ed adolescenti emofilici con particolare attenzione al monitoraggio della artropatia emofilica nell'era dei concentrati ad emivita estesa”*

#### **Obiettivi**

I pazienti saranno sottoposti longitudinalmente a una valutazione clinica e strumentale e ad un test di analisi del cammino temporale, spaziale e completo di parametri cinematici. I controlli verranno ripetuti annualmente per valutare:

- a) nei pazienti in profilassi 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.
- b) Quali pazienti trattati on demand richiedano invece una profilassi.

#### **Descrizione**

1. Selezione dei pazienti emofilici pediatrici e adolescenti con deficit di fattore grave (< 1%) o moderato (1-5%).



2. Valutazione dello stato funzionale e anatomico in pazienti emofilici di età pediatrica prima e dopo il passaggio a concentrati di fattore VIII o IX a emivita prolungata utilizzando l'ecografia articolare e la "gait analysis" (analisi del cammino) verificando eventuali differenze nella emofilia moderata e grave tra pazienti in profilassi e pazienti trattati on demand, e in occasione di switch di prodotto.
3. Approfondimento con imaging mirata (ecografia, RX o RMN) delle articolazioni con tracciati di gait analysis patologici.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Radiologia, U.O.C. Ortopedia, U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione

**Collaborazioni Esterne**

Policlinico di Milano, Ospedale Regina Margherita, Private Practice for Prevention, Rehabilitation and Orthopaedics, Bonn, Germany, Radiologia S. Martino

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Dopo analisi della letteratura si è organizzato un convegno con specialisti dell'apparato muscoloscheletrico nell'emofilia di livello internazionale e si sono poste le basi per la valutazione sistematica di tutti i bambini ed adolescenti affetti da emofilia grave e moderata mediante valutazioni funzionali e di imaging.

Sono stati valutati 8 pazienti nei quali entro il 2018 sono state eseguite:

- 4 analisi del passo (tre pazienti con emofilia grave e una con emofilia moderata)
- 5 ecografie articolari o muscolo tendinee
- 3 risonanze magnetiche articolari

Per tutti i pazienti è stato valutato lo stato articolare su base clinica con questionari standardizzati a livello internazionale (HJHS 2.0).

---

*"Stroke e trombosi in pediatria"***Obiettivi**

Aumentare la conoscenza dei fattori di rischio e della appropriatezza, dell'efficacia e della sicurezza delle terapie antitrombotiche nello stroke e nella trombosi venosa del bambino.

**Descrizione**

Analisi retrospettiva della casistica di trombosi e stroke afferente all'Istituto e identificazione dei fattori di rischio.

Valutazione degli esiti (sicurezza ed efficacia) delle terapie e delle strategie profilattiche applicate.

**Collaborazioni Interne**

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 Interventistica, U.O.C. Ortopedia; U.O.C. Pronto Soccorso

**Collaborazioni Esterne**

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Ospedale Pediatrico Regina Margherita

---

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

Sono stati individuati dal 2010 al 2018 422 soggetti fino a 18 anni (47 all'anno) afferenti a 36 reparti valutati dagli specialisti di emostasi e trombosi per problematiche trombotiche. In base a una media di 15148 ricoveri all'anno si è ottenuta una incidenza in linea con la letteratura (fino a 50/10000 ricoveri).

Si sono identificate le unità operative con maggiore incidenza (Patologia neonatale, Anestesia e rianimazione, Chirurgia Neurochirurgia, Reumatologia).

Si è quindi iniziato un percorso dedicato per specialità al fine di identificare i fattori di rischio per poi sviluppare specifici protocolli di prevenzione.

Si procederà con la valutazione delle terapie applicate.

### **U.O.S.D. Centro di Neuro-Oncologia**

*Direttore: Dottoressa Maria Luisa Garrè*

*“Implementazione e reclutamento di pazienti per studi clinici osservazionali in pazienti con tumori del Sistema Nervoso Centrale in età pediatrica”*

#### **Obiettivi**

- a) Raccogliere in un registro di patologia i dati anagrafici, clinici, genetici, neuroradiologici e patologici e biologici di tutti i casi di tumore del SNC diagnosticati e trattati presso i centri afferenti all'AIEOP.
- b) Studiare le correlazioni fra genetica, istopatologia e clinica in sottogruppi di pazienti selezionati per istologia, età ed altre caratteristiche (es. Medulloblastoma nel bambino molto piccolo, Ependimoma).
- c) Contribuire al Registro Italiano Off Therapy (ROT) e studiare gli effetti collaterali e le sequele dei tumori del SNC e delle terapie nei soggetti lungo-sopravvivenenti dopo la fine delle cure.

#### **Descrizione**

Implementazione, reclutamento e analisi di dati di studi clinici osservazionali longitudinali prospettici (di coorte) o retrospettivi (caso-controllo) in pazienti con tumori del Sistema Nervoso Centrale.

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neurochirurgia, U.O.C. Oncologia, UOSD Neuro-oncologia, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica, U.O.S.I.D. Trials Clinici, UOSD Trapianto di Midollo, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Endocrinologia, U.O.S.D. Psicologia, U.O.C. Riabilitazione, U.O.C. Genetica, Laboratorio di Neuroscienze, U.O.C. Farmacia

#### **Collaborazioni Esterne**

U.O.C. Radioterapia Oncologia I.R.C.C.S. Ospedale S. Martino Genova, U.O.C. Medicina Nucleare Ospedale Galliera Genova, U.O.C. Proton-Terapia APSS Trento, U.O.C. Proton-Terapia C.N.A.O. Pavia, U.O.C. Oncologia Pediatrica I.N.T. Milano, U.O.C. Anatomia Patologica Ospedale Umberto I Roma, Neuropathology Department University of Bonn; Genetica Medica Università di Genova

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

Il Registro Italiano Tumori del Sistema Nervoso Centrale (RI-TSNC) aperto per iniziativa dell'AIEOP nel 2008 fino al dicembre 2018 ha incluso 4352 (402 nel 2018) casi di cui 469 (55 nel 2018) diagnosticati presso l'Istituto Gaslini. Nel 2018 è stata avviata una un

emendamento al protocollo (adeguamento alle nuove norme europee sulla privacy e passaggio su piattaforma informatica) che, (dopo approvazione dell'AIEOP) è in fase di attivazione. Si è contribuito allo studio di casistiche retrospettive per correlazioni tra clinica e imaging, clinica e biologia nei gliomi ad alto grado e nelle Gliomatosi cerebrali. E' stato avviato uno studio sui Medulloblastomi del bambino di età inferiore ai 3 anni in collaborazione con INT Milano e con il centro di Neuropatologia Umberto I di Roma con revisione della classificazione istologica, studio di metilazione, MIP e analisi dei dati ai fini di correlazione con clinica ed out come. Inoltre sono stati forniti dati per il registro ROT, per gli studi di ototossicità, danno vascolare dopo Proton terapia e fertilità nei soggetti lungo sopravvivenuti. Sono state scritte linee guida sullo studio della fertilità maschile nei soggetti guariti da tumore cerebrale e si è contribuito attraverso la collaborazione con l'UOC Endocrinologia ed il Servizio di Epidemiologia e Biostatistica alle linee guida sulla fertilità femminile dopo le terapie oncologiche.

*“Implementazione e reclutamento di pazienti per studi clinici interventistici in pazienti con tumori del Sistema Nervoso Centrale in età pediatrica”*

### **Obiettivi**

Contribuire alla sperimentazione attraverso studi clinici controllati (istituzionali, nazionali o internazionali) finalizzati all' studio della tollerabilità ed efficacia di nuovi farmaci per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita nei bambini con Tumori del Sistema Nervoso Centrale.

### **Descrizione**

Implementazione, reclutamento e analisi di studi clinici interventistici (Trials clinici di Fase I, Fase II, Fase III, e Fase IV) in pazienti con tumori del Sistema Nervoso Centrale.

### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neurochirurgia, U.O.C. Oncologia, U.O.S.D. Neuro-oncologia, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica, U.O.S.I.D Trials Clinici, U.O.S.D. Trapianto di Midollo, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Endocrinologia, U.O.S.D. Psicologia, U.O.C. Riabilitazione, U.O.C. Genetica, Laboratorio di Neuroscienze, U.O.C. Farmacia

### **Collaborazioni Esterne**

U.O.C. Radioterapia Oncologia I.R.C.C.S. Ospedale S. Martino Genova, U.O.C. Medicina Nucleare Ospedale Galliera Genova, U.O.C. Proton-Terapia APSS Trento, U.O.C. Proton-Terapia C.N.A.O. Pavia, U.O.C. Oncologia Pediatrica I.N.T. Milano, U.O.C. Anatomia Patologica Ospedale Umberto I Roma

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Durante il 2018 è stato implementato il numero di studi clinici interventistici attivi presso il centro di Neuroncologia Istituto G.Gaslini con l'apertura di 3 studi cooperativi (2 internazionali, 1 nazionale) per le seguenti patologie: Ependimoma intracranico; Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) e Astrocitomi Diffusi della linea mediana K27 mutati; Gliomi diffusi ad alto grado e Gliomi a basso grado con mutazione del gene BRAF V600.

E' stato inoltre portato a termine lo studio di fase II (aperto nel 2017) per il farmaco Pomalidomide (CC 40-47) per Medulloblastoma, Gliomi ad Alto Grado ed Ependimoma nel quale sono stati inseriti 7 casi (il centro del Gaslini è stato uno dei maggiori

reclutatori a livello Internazionale) contribuendo alla raccolta dei dati ed all'analisi finale con risultati che verranno presentati per la prima volta all'ASCO Meeting del 31/5/2018 (abstract in pubblicazione su JCO) .

Analogamente per lo studio di fase II (Dabrafenib e Trametinib in HGG and LGG, CDRB436G2201) abbiamo contribuito a fornire i dati clinici, patologici e di risposta al trattamento per i casi inseriti; i dati preliminari sono in presentazione all'ASCO Meeting del 31/5/2019 (abstract in pubblicazione su JCO).

Per lo studio SIOP Ependimoma i dati relativi a pazienti arruolati nello studio sono stati forniti per contribuire a pubblicazione circa la correlazione fra segni e sintomi e recidiva.

---

---

**Elenco pubblicazioni scientifiche anno 2018**

---

- 1) Giona Fiorina, Saglio Giuseppe, Santopietro Michelina, Menna Giuseppe, Putti Maria Caterina, Micalizzi Concetta, Iaria Grazia, Santoro Nicola, Ladogana Saverio, Mura Rosamaria, Burnelli Roberta, Consarino Caterina, Cosmi Carlo, Moleti Maria Luisa, Leszl Anna, Tucci Francesca, Nanni Mauro, Diverio Daniela, Biondi Andrea, Locatelli Franco. Early response does not predict outcome in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia treated with high-dose imatinib. *British Journal of Haematology* 2018; 180 (6): 895-898. IF grezzo: 5.128; IF Ministeriale: 3.
- 2) SIOPEN Group Gruppo, Amoroso Loredana, Erminio Giovanni, Makin Guy, Pearson Andrew D J, Brock Penelope, Valteau-Couanet Dominique, Castel Victoria, Pasquet M., Laureys Genevieve, Thomas Caroline, Luksch Roberto, Ladenstein Ruth, Haupt Riccardo, Garaventa Alberto. Topotecan-Vincristine-Doxorubicin in Stage 4 High-Risk Neuroblastoma Patients Failing to Achieve a Complete Metastatic Response to Rapid COJEC A SIOPEN Study. *Cancer Research and Treatment* 2018; 50 (1): 148-155. IF grezzo: 3.23; IF Ministeriale: 3.2.
- 3) Bertamino Marta, Riccardi F., Banov Laura, Svahn Johanna, Molinari Angelo C. Hemophilia Care in the Pediatric Age. *Journal of Clinical Medicine* 2018; 6 (5): E54. IF grezzo: 5.583; IF Ministeriale: 6.
- 4) Ravera Silvia, Cossu V., Tappino Barbara Anna, Nicchia E., Dufour Carlo, Cavani S., Sciutto A., Bolognesi C., Columbaro M., Degan P., Cappelli Enrico. Concentration-dependent metabolic effects of metformin in healthy and Fanconi anemia lymphoblast cells. *Journal of Cellular Physiology* 2018; 233 (2): 1736-1751. IF grezzo: 3.923; IF Ministeriale: 6.
- 5) Giordano P., Saracco P., Grassi M., Molinari Angelo C, Gentilomo C., Suppiej A., Indolfi G., Lasagni D., Luciani M., Piersigilli F., Putti M.C., Rota L.L., Sartori S., Simioni P.. Paediatric venous thromboembolism: A report from the Italian Registry of Thrombosis in Children (RITI). *Blood Transfusion* 2018; 16 (4): 363-370. IF grezzo: 2.138; IF Ministeriale: 1.
- 6) Faraci Maura, Tinelli Carmine, Lanino Edoardo, Giardino Stefano, Leoni Massimiliano, Ferretti Marta, Castagnola Elio, Broglia Monica, De Silvestri Annalisa, Di Martino Daniela, Bartoli Antonella. Monitoring of Busulphan Concentrations in Children Undergone Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unicentric Experience over 10 years. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2018; 43 (2): 173-181. IF grezzo: 1.362; IF Ministeriale: 1.
- 7) Italian Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia Investigators Gruppo, Colombatti Raffaella, Palazzi Giovanni, Masera Nicoletta, Notarangelo Lucia Dora, Bonetti Elisa, Samperi Piera, Barone Angelica, Perrotta Silverio, Facchini Elena, Miano Maurizio, Del Vecchio Giovanni Carlo, Guerzoni Maria Elena, Corti Paola, Menzato Federica, Cesaro Simone, Casale Maddalena, Rigano Paolo, Forni Gian Luca, Russo Giovanna, Sainati Laura. Hydroxyurea prescription, availability and use for children with sickle cell disease in Italy Results of a National Multicenter survey. *Pediatric Blood & Cancer* 2018; 65 (2): e26774. IF grezzo: 2.646; IF Ministeriale: 3.
- 8) Bergamaschi L., Bisogno G., Manzitti Carla, D'Angelo P., Milano G.M., Scagnellato A., Cappelletti M., Chiaravalli S., Dall'Igna P., Alaggio R., Ruggiero A., Di Martino M., Affinita M.C., Pierobon M., Garaventa Alberto, Casanova M., Ferrari A. Salvage rates and prognostic factors after relapse in children and adolescents with malignant

- peripheral nerve sheath tumors. *Pediatric Blood & Cancer* 2018; 65 (2): e26816. IF grezzo: 2.646; IF Ministeriale: 4.8.
- 9) Ravera Silvia, Podestà Marina, Sabatini Federica, Fresia Chiara, Columbaro Marta, Bruno Silvia, Fulcheri Ezio, Ramenghi Luca Antonio, Frassoni Francesco. Mesenchymal stem cells from preterm to term newborns undergo a significant switch from anaerobic glycolysis to the oxidative phosphorylation. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2018; 75 (5): 889-903. IF grezzo: 6.721; IF Ministeriale: 6.
- 10) Mesini Alessio, Loy Anna, Gattorno Marco, Moscatelli Andrea, Bandettini Roberto, Faraci Maura, Cangemi Giuliana, Castagnola Elio. Colistin Area Under the Time-Concentration in Children Treated With Intravenous Loading Dose and Maintenance Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 66 (5): 808-809. IF grezzo: 9.117; IF Ministeriale: 3.
- 11) Gustinetti Giulia, Cangemi Giuliana, Bandettini Roberto, Castagnola Elio. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters for treatment optimization of infection due to antibiotic resistant bacteria a summary for practical purposes in children and adults. *Journal of Chemotherapy* 2018; 30 (2): 65-81. IF grezzo: 1.49; IF Ministeriale: 1.
- 12) Giaccone L., Mancini G., Mordini N., Gargiulo G., De Cecco V., Angelini S., Arpinati M., Baronciani D., Bozzoli V., Bramanti S., Calore E., Cavattoni I.M., Cimminiello M., Colombo A.A., Facchini L., Falcioni S., Faraci Maura, Fedele R., Guidi S., Iori A.P., Marotta S., Mico M.C., Milone G., Onida F., Pastore D., Patriarca F., Pini M., Raimondi R., Rovelli A., Santarone S., Severino A., Skert C., Stanghellini M.T.L., Tecchio C., Vassallo E., Chiarucci M., Bruno B., Bonifazi F., Olivieri A.. 'Real-life' report on the Management Of Chronic Gvhd In The Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplantation* 2018; 53 (1): 58-63. IF grezzo: 4.497; IF Ministeriale: 3.
- 13) Bierings M, Bonfim C, Peffault De Latour R, Aljurf M, Mehta PA, Boulad F, Tbakhi A, Esquirol A, McQuaker G, Sucak GA, Othman TB, Halkes CJM, Carpenter B, Niederwieser D, Zecca M, Kröger N, Michallet M, Risitano AM, Ehninger G, Porcher R, EBMT SAA WP, Dufour Carlo. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. *British Journal of Haematology* 2018; 180: 100-109. IF grezzo: 5.128; IF Ministeriale: 4.8.
- 14) Westermann-Clark Emma, Grossi Alice, Fioredda Francesca, Giardino Stefano, Cappelli Enrico, Terranova Paola, Palmisani Elena, Farmer Jocelyn R, Foldvari Zsofia, Yamazaki Yasuhiro, Faraci Maura, Lanino Edoardo, Notarangelo Luigi D, Dufour Carlo, Ceccherini Isabella, Walter Johan E, Miano Maurizio. RAG deficiency with ALPS features successfully treated with TCR $\alpha\beta$ /CD19 cell depleted haploidentical stem cell transplant. *Clinical Immunology* 2018; 187: 102-103. IF grezzo: 3.557; IF Ministeriale: 4.
- 15) Mueller Ina, Ehlert Karoline, Endres Stefanie, Pill Lena, Siebert Nikolai, Kietz Silke, Brock Penelope, Garaventa Alberto, Valteau-Couanet Dominique, Janzek Evelyne, Hosten Norbert, Zinke Andreas, Barthlen Winfried, Varol Emine, Loibner Hans, Ladenstein Ruth, Lode Holger N. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *mAbs* 2018; 10 (1): 55-61. IF grezzo: 5.165; IF Ministeriale: 3.6.
- 16) Perruccio K., Cecinati V., Scagnellato A., Provenzi M., Milano G.M., Basso E., Manzitti Carla, Cecchetto G., Alaggio R., Di Martino M., Schiavetti A., Melchionda F., Affinita M.C., Chiaravalli S., Miglionico L., Balter R., Tamburini A., Bisogno G., Ferrari A.. Biliary

- tract rhabdomyosarcoma: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. *Tumori* 2018; 104 (3): 232-237. IF grezzo: 1.304; IF Ministeriale: 0.6.
- 17) Cangemi Giuliana, Mesini Alessio, Castagnola Elio. Reply to Magréault et al. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 66 (5): 809-810. IF grezzo: 9.117; IF Ministeriale: 3.
- 18) Collaborative Group for the Point Prevalence Survey of healthcare-associated infections in Liguria Gruppo, Sticchi C, Alberti M, Artioli S, Assensi M, Baldelli I, Battistini A, Boni S, Cassola G, Castagnola Elio, Cattaneo M, Cenderello N, Cristina M L, De Mite A M, Fabbri P, Federa F, Giacobbe D R, La Masa D, Lorusso C, Marioni K, Masi V M, Mentore B, Montoro S, Orsi A, Raiteri D, Riente R, Samengo I, Viscoli C, Carloni R. Regional point prevalence study of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals in Liguria, Italy. *Journal of Hospital Infection* 2018; 99 (1): Aug-2016. IF grezzo: 3.354; IF Ministeriale: 3.
- 19) Bottega R., Nicchia E., Cappelli Enrico, Ravera S., De Rocco D., Faleschini M., Corsolini Fabio, Pierri Filomena, Calvillo Michaela, Russo G., Casazza G, Ramenghi U., Farruggia P., Dufour Carlo, Savoia A. Hypomorphic FANCA mutations correlate with mild mitochondrial and clinical phenotype in Fanconi anemia. *Haematologica-The Hematology Journal* 2018; 103 (3): 417-426. IF grezzo: 9.09; IF Ministeriale: 6.
- 20) Mesini Alessio, Cangemi Giuliana, Palmisani Elena, Dufour Carlo, Castagnola Elio. Hepatic veno-occlusive disease during isavuconazole administration. *JOURNAL OF CHEMOTHERAPY* 2018; 30 (1): 63-64. IF grezzo: 1.49; IF Ministeriale: 0.5.
- 21) Faraci Maura, Bagnasco Francesca, Leoni Massimiliano, Giardino Stefano, Terranova Paola, Subissi Lorenzo, Di Duca Marco, Di Martino Daniela, Lanino Edoardo. Evaluation of Chimerism Dynamics after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Nonmalignant Diseases. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018; 24 (5): 1088-1093. IF grezzo: 4.484; IF Ministeriale: 6.
- 22) Bocca Paola, Di Carlo E., Caruana I., Emionite L., Cilli M., De Angelis B., Quintarelli C., Pezzolo Annalisa, Raffaghello Lizzia, Morandi Fabio, Locatelli F., Pistoia V., Prigione Ignazia. Bevacizumab-mediated tumor vasculature remodelling improves tumor infiltration and antitumor efficacy of GD2-CAR T cells in a human neuroblastoma preclinical model. *Oncolmmunology* 2018; 7 (1): e1378843. IF grezzo: 5.503; IF Ministeriale: 6.
- 23) Schinco Piercarla, Castaman Giancarlo, Coppola Antonio, Cultrera Dorina, Ettore Cosimo, Giuffrida Anna C, Marchesini Emanuela, Marino Renato, Milan Marta, Molinari Angelo C, Siboni Simona M, Zanon Ezio, Federici Augusto B. Current challenges in the diagnosis and management of patients with inherited von Willebrand's disease in Italy an Expert Meeting Report on the diagnosis and surgical and secondary long-term prophylaxis. *Blood Transfusion* 2018; 16 (4): 371-381. IF grezzo: 2.138; IF Ministeriale: 1.2.
- 24) Farruggia P., Di Marco F., Dufour Carlo. Pearson syndrome. *Expert Review of Hematology* 2018; 11 (3): 239-246. IF grezzo: 1.937; IF Ministeriale: 2.
- 25) Ravera S., Dufour Carlo, Degan P., Cappelli Enrico. Fanconi anemia from DNA repair to metabolism. *European Journal of Human Genetics* 2018; 26 (4): 475-476. IF grezzo: 3.636; IF Ministeriale: 2.
- 26) Ferretti Elisa, Di Carlo E., Ognio E., Fraternali-Orcioni G., Corcione Anna, Belmonte B., Ravetti J.L., Tripodo C., Ribatti D., Pistoia V. IL-25 dampens the growth of human

- germinal center-derived B-cell non Hodgkin Lymphoma by curtailing neoangiogenesis. *Oncolmmunology* 2018; 7 (3): e1397249. IF grezzo: 5.503; IF Ministeriale: 6.
- 27) Messina Chiara, Zecca Marco, Fagioli Franca, Rovelli Attilio, Giardino Stefano, Merli Pietro, Porta Fulvio, Aricò Maurizio, Sieni Elena, Basso Giuseppe, Ripaldi Mimmo, Favre Claudio, Pillon Marta, Marzollo Antonio, Rabusin Marco, Cesaro Simone, Algeri Mattia, Caniglia Maurizio, Di Bartolomeo Paolo, Ziino Ottavio, Saglio Francesco, Prete Arcangelo, Locatelli Franco. Outcomes of Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Given Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Italy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018; 24 (6): 1223-1231. IF grezzo: 4.484; IF Ministeriale: 3.6.
- 28) Levene Ilana, Castagnola Elio, Haeusler Gabrielle M. Antibiotic-resistant Gram-negative Blood Stream Infections in Children With Cancer A Review of Epidemiology, Risk Factors, and Outcome. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2018; 37 (5): 495-498. IF grezzo: 2.305; IF Ministeriale: 2.4.
- 29) Cutrona Giovanna, Tripodo Claudio, Matis Serena, Recchia Anna Grazia, Massucco Carlotta, Fabbi Marina, Colombo Monica, Emionite Laura, Sangaletti Sabina, Gulino Alessandro, Reverberi Daniele, Massara Rosanna, Boccardo Simona, de Toter Daniela, Salvi Sandra, Cilli Michele, Pellicanò Mariavaleria, Manzoni Martina, Fabris Sonia, Airoldi Irma, Valdora Francesca, Ferrini Silvano, Gentile Massimo, Vigna Ernesto, Bossio Sabrina, De Stefano Laura, Palummo Angela, Iaquina Giovanni, Cardillo Martina, Zupo Simonetta, Cerruti Giannamaria, Ibatici Adalberto, Neri Antonino, Fais Franco, Ferrarini Manlio, Morabito Fortunato. Microenvironmental regulation of the IL-23R/IL-23 axis overrides chronic lymphocytic leukemia indolence. *Science Translational Medicine* 2018; 10 (428): eaal1571. IF grezzo: 16.71; IF Ministeriale: 10.026.
- 30) Burnelli R., Rinieri S., Rondelli R., Todesco A., Bianchi M., Garaventa Alberto, Zecca M., Indolfi P., Conter V., Santoro N., Aricò M., Cesaro S., D'amico S., Farruggia P., De Santis R., Locatelli F., Pileri S.A., Scarzello G., Mascarin M., Vecchi V., Group On behalf of AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology) and Pediatric Hodgkin's Lymphoma working. Long-term results of the AIEOP MH'96 childhood Hodgkin's lymphoma trial and focus on significance of response to chemotherapy and its implication in low risk patients to avoid radiotherapy. *Leukemia & Lymphoma* 2018; 59 (11): 2612-2621. IF grezzo: 2.644; IF Ministeriale: 2.
- 31) Bacigalupo A., Oneto R., Schrezenmeier H., Hochsmann B., Dufour Carlo, Kojima S., Zhu X., Chen X., Issaragrisil S., Chuncharunee S., Jeong D.C., Giammarco S., Van Lint M.T., Zheng Y., Vallejo C.. First line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012. *American Journal of Hematology* 2018; 93 (5): 643-648. IF grezzo: 5.303; IF Ministeriale: 3.6.
- 32) European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Gruppo, Passweg Jakob R, Baldomero Helen, Bader Peter, Basak Grzegorz W, Bonini Chiara, Duarte Rafael, Dufour Carlo, Kröger Nicolaus, Kuball J, Lankester Arjan, Montoto Silvia, Nagler Arnon, Snowden John A, Styczynski Jan, Mohty Mohamad. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplantation* 2018; 53 (9): 1139-1148. IF grezzo: 4.497; IF Ministeriale: 3.
- 33) Mesini Alessio, Faraci Maura, Giardino Stefano, Ricci Erica, Barco Sebastiano, Cangemi Giuliana, Lanino Edoardo, Castagnola Elio. Alternate-day dosing of posaconazole



- tablets in children leads to efficient plasma levels. *European Journal of Haematology* 2018; 101 (1): 127-128. IF grezzo: 2.595; IF Ministeriale: 2.
- 34) Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikian-Akdagli S., Denning D.W., Groll A.H., Lagrou K., Lewis R.E., Munoz P., Verweij P.E., Warris A., Ader F., Akova M., Arendrup M.C., Barnes R.A., Beigelman-Aubry C., Blot S., Bouza E., Brüggemann R.J.M., Buchheidt D., Cadranet J., Castagnola Elio, Chakrabarti A., Cuenca-Estrella M., Dimopoulos G., Fortun J., Gangneux J.-P., Garbino J., Heinz W.J., Herbrecht R., Heussel C.P., Kibbler C.C., Klimko N., Kullberg B.J., Lange C., Lehrnbecher T., Löffler J., Lortholary O., Maertens J., Marchetti O., Meis J.F., Pagano L., Ribaud P., Richardson M., Roilides E., Ruhnke M., Sanguinetti M., Sheppard D.C., Sinkò J., Viscoli C. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 2018; 24 (Suppl. 1): e1-e38. IF grezzo: 5.394; IF Ministeriale: 3.6.
- 35) Castagnola Elio, Bagnasco Francesca, Menoni Stefania, Muraca Monica, Prete Arcangelo, Belotti Tamara, Iori Anna Paola, Barberi Walter, Severino Alessandro, Proia Anna, Raiola Anna Maria, Vacca Adriana, Cudillo Laura, Rambaldi Alessandro, Girmenia Corrado. Risk factors associated with development and mortality by invasive fungal diseases in pediatric allogeneic stem cell transplantation. A pediatric subgroup analysis of data from a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplantation* 2018; 53 (9): 1193-1197. IF grezzo: 4.497; IF Ministeriale: 4.8.
- 36) Chiappini E., Krzysztofiak A., Bozzola E., Gabiano C., Esposito S., Lo Vecchio A., Govoni MR., Vallongo C., Dodi I., Castagnola Elio, Rossi N., Valentini P., Cardinale F., Salvini F., Bona G., Bossi G., Olivieri A.N., Russo F., Fossali E., Bottone G., Dellepiane M., De Martino M., Villani A., Galli L. Risk factors associated with complications/sequelae of acute and subacute haematogenous osteomyelitis: an Italian multicenter study. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2018; 16 (4): 351-348. IF grezzo: 3.141; IF Ministeriale: 2.
- 37) Corrias Maria Valeria, Parodi Stefano, Tchirkov Andrei, Lammens Tim, Vicha Ales, Pasqualini Claudia, Träger Catarina, Yáñez Yania, Dallorso Sandro, Varesio Luigi, Luksch Roberto, Laureys Genevieve, Valteau-Couanet Dominique, Canete Adela, Pöetschger Ulrike, Ladenstein Ruth, Burchill Susan A. Event-free survival of infants and toddlers enrolled in the HR-NBL-1/SIOPEN trial is associated with the level of neuroblastoma mRNAs at diagnosis. *Pediatric Blood & Cancer* 2018; 65 (7): e27052. IF grezzo: 2.646; IF Ministeriale: 6.
- 38) Mesini Alessio, Loy Anna, Losurdo Giuseppe, Moroni Cristina, Barco Sebastiano, Cangemi Giuliana, Moscatelli Andrea, Riso Francesco Maria, Castagnola Elio. Uncommon occurrence of high piperacillin-tazobactam and meropenem plasma concentrations and concomitant absence of neurotoxicity in pediatrics. *Minerva Anestesiologica* 2018; 84 (9): 1111-1112. IF grezzo: 2.693; IF Ministeriale: 2.
- 39) Miano Maurizio, Rotulo Gioacchino Andrea, Palmisani Elena, Giaimo Mariateresa, Fioredda Francesca, Pierri Filomena, Pezzulla Agnese, Licciardello Maria, Terranova Paola, Lanza Tiziana, Cappelli Enrico, Maggiore Rosario, Calvillo Michaela, Micalizzi Concetta, Russo Giovanna, Dufour Carlo. Sirolimus as a rescue therapy in children with immune thrombocytopenia refractory to mycophenolate mofetil. *American Journal of Hematology* 2018; 93 (7): E175-E177. IF grezzo: 5.303; IF Ministeriale: 3.

- 40) Bertamino Marta, Severino Mariasavina, Grossi Alice, Rusmini Marta, Tortora Domenico, Gandolfo Carlo, Pederzoli Silvia Maria, Malattia Clara, Picco Paolo Pietro, Striano Pasquale, Ceccherini Isabella, Di Rocco Maja. ABCC6 mutations and early onset stroke: two cases of a typical Pseudoxanthoma Elasticum. *European Journal of Paediatric Neurology* 2018; 22 (4): 725-728. IF grezzo: 2.362; IF Ministeriale: 4.
- 41) Mohty Mohamad, Duarte Rafael F, Kuball Jurgen, Bader Peter, Basak Grzegorz W, Bonini Chiara, Carreras Enric, Chabannon Christian, Dufour Carlo, Gennery Andrew, Lankester Arjan, Lanza Francesco, Ljungman Per, Montoto Silvia, Nagler Arnon, Snowden John A, Styczynski Jan, Sureda Anna. Recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) for a curriculum in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2018; 53 (12): 1548-1552. IF grezzo: 4.497; IF Ministeriale: 3.6.
- 42) Cistaro Angelina, Cassalia Laura, Ferrara Cinzia, Quartuccio Natale, Evangelista Laura, Bianchi Maurizio, Fagioli Franca, Bisi Gianni, Baldari Sergio, Zanella Alessandro, Pillon Marta, Zucchetta Pietro, Burei Marta, Sala Alessandra, Guerra Luca, Guglielmo Priscilla, Burnelli Roberta, Panareo Stefano, Scalorbi Federica, Rambaldi Ilaria, Piccardo Arnoldo, Garaventa Alberto, Familiari Demetrio, Fornito Maria Concetta, Lopci Egesta, Mascarin Maurizio, Altini Corinna, Ferrari Cristina, Perillo Teresa, Santoro Nicola, Borsatti Eugenio, Rubini Giuseppe. Italian Multicenter Study on Accuracy of 18F-FDG PET/CT in Assessing Bone Marrow Involvement in Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia* 2018; 18 (6): e267-e273. IF grezzo: 2.308; IF Ministeriale: 1.
- 43) AIHA Committee of the Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Gruppo, Ladogana Saverio, Maruzzi Matteo, Samperi Piera, Condorelli Annalisa, Casale Maddalena, Giordano Paola, Notarangelo Lucia D, Farruggia Piero, Giona Fiorina, Nocerino Agostino, Fasoli Silvia, Casciana Maria L, Miano Maurizio, Tucci Fabio, Casini Tommaso, Saracco Paola, Barcellini Wilma, Zanella Alberto, Perrotta Silverio, Russo Giovanna. Second-line therapy in paediatric warm autoimmune haemolytic anaemia. Guidelines from the Associazione Italiana Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP). *Blood Transfusion* 2018; 16 (4): 352-357. IF grezzo: 2.138; IF Ministeriale: 1.
- 44) Mackay Alan, Burford Anna, Molinari Valeria, Jones David T.W., Izquierdo Elisa, Brouwer-Visser Jurriaan, Giangaspero Felice, Haberler Christine, Pietsch Torsten, Jacques Thomas S., Figarella-Branger Dominique, Rodriguez Daniel, Morgan Paul S., Raman Pichai, Waanders Angela J., Resnick Adam C., Massimino Maura, garre' maria luisa, Smith Helen, Capper David, Pfister Stefan M., Würdinge Thomas, Tam Rachel, Garcia Josep, Thakur Meghna Das, Vassal Gilles, Grill Jacques, Jaspán Tim, Varlet Pascale, Jones Chris. Molecular, Pathological, Radiological, and Immune Profiling of Non-brainstem Pediatric High-Grade Glioma from the HERBY Phase II Randomized Trial. *Cancer Cell* 2018; 33 (5): 829-842. IF grezzo: 22.844; IF Ministeriale: 6.853.
- 45) Bardelli D., Dander E., Bugarin C., Cappuzzello C., Pievani A., Fazio G., Pierani P., Corti P., Farruggia P., Dufour Carlo, Cesaro S., Cipolli M., Biondi A., D'Amico G.. Mesenchymal stromal cells from Shwachman-Diamond syndrome patients fail to recreate a bone marrow niche in vivo and exhibit impaired angiogenesis. *British Journal of Haematology* 2018; 182 (1): 114-124. IF grezzo: 5.128; IF Ministeriale: 3.6.
- 46) Morandi Fabio, Horenstein A. L., Rizzo R., Malavasi F. The role of extracellular adenosine generation in the development of autoimmune diseases. *Mediators of Inflammation* 2018; 2018 (2018): 7019398. IF grezzo: 3.549; IF Ministeriale: 4.

- 47) Veneziani I., Brandetti E., Ognibene Marzia, Pezzolo Annalisa, Pistoia V., Cifaldi L.. Neuroblastoma cell lines are refractory to genotoxic drug-mediated induction of ligands for NK cell-activating receptors. *Journal of Immunology Research* 2018; 2018: 4972410. IF grezzo: 3.298; IF Ministeriale: 3.2.
- 48) Bianchi Giovanna, Ravera Silvia, Traverso C., Amaro A., Piaggio F., Emionite L., Bachetti T., Pfeiffer U., Raffaghello Lizzia. Curcumin induces a fatal energetic impairment in tumor cells in vitro and in vivo by inhibiting ATP-synthase activity. *Carcinogenesis* 2018; 39 (9): 1141-1150. IF grezzo: 5.072; IF Ministeriale: 6.
- 49) Buschiazzo A., Cossu V., Bauckneht M., Orengo A., Piccioli P., Emionite L., Bianchi Giovanna, Grillo F., Rocchi A., Di Giulio F., Fiz F., Raffaghello Lizzia, Nobili F., Bruno S., Caviglia G., Ravera S., Benfenati F., Piana M., Morbelli S., Sambuceti G., Marini C.. Effect of starvation on brain glucose metabolism and 18F-2-fluoro-2-deoxyglucose uptake: an experimental in-vivo and ex-vivo study. *EJNMMI Research* 2018; 8 (1): 44. IF grezzo: 2.63; IF Ministeriale: 3.2.
- 50) Moreno L., Casanova M., Chisholm J.C., Berlanga P., Chastagner P.B., Baruchel S., Amoroso Loredana, Melcòn S.G., Gerber N.U., Bisogno G., Fagioli F., Geoerger B., Glade Bender J.L., Aerts I., Bergeron C., Hingorani P., Elias I., Simcock M., Ferrara S., Le Bruchec Y., Slepetic R., Chen N., Vassal G.. Phase I results of a phase I/II study of weekly nab-paclitaxel in paediatric patients with recurrent/refractory solid tumours: A collaboration with innovative therapies for children with cancer. *European Journal of Cancer* 2018; 100: 27-34. IF grezzo: 7.191; IF Ministeriale: 3.6.
- 51) Ponzoni Mirco, Pastorino Fabio, Di Paolo Daniela, Perri Patrizia, Brignole Chiara. Targeting macrophages as a potential therapeutic intervention Impact on inflammatory diseases and cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19 (7): E1953. IF grezzo: 3.687; IF Ministeriale: 6.
- 52) Fioredda Francesca, Iacobelli S., Korthof E.T., Knol C., van Biezen A., Bresters D., Veys P., Yoshimi A., Fagioli F., Mats B., Zecca M., Faraci Maura, Miano Maurizio, Arcuri L., Maschan M., O'Brien T., Diaz M.A., Sevilla J., Smith O., Peffault de Latour R., de la Fuente J., Or R., Van Lint M.T., Tolar J., Aljurf M., Fisher A., Skorobogatova E.V., Diaz de Heredia C., Risitano A., Dalle J.-H., Sedláček P., Ghavamzadeh A., Dufour Carlo. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *British Journal of Haematology* 2018; 183 (1): 110-118. IF grezzo: 5.128; IF Ministeriale: 6.
- 53) Morgenstern Daniel A, Pötschger Ulrike, Moreno Lucas, Papadakis Vassilios, Owens Cormac, Ash Shifra, Pasqualini Claudia, Luksch Roberto, Garaventa Alberto, Canete Adela, Elliot Martin, Wiczorek Aleksandra, Laureys Geneviève, Kogner Per, Malis Josef, Ruud Ellen, Beck-Popovic Maja, Schleiermacher Gudrun, Valteau-Couanet Dominique, Ladenstein Ruth. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatric Blood & Cancer* 2018; 65 (11): e27363. IF grezzo: 2.646; IF Ministeriale: 3.
- 54) Calitri Carmelina, Ruberto Eliana, Castagnola Elio. Antibiotic prophylaxis in neutropenic children with acute leukemia Do the presently available data really support this practice? *European Journal of Haematology* 2018; 101 (6): 721-727. IF grezzo: 2.595; IF Ministeriale: 4.
- 55) Massimino M., Barretta F., Modena P., Giangaspero F., Chiapparini L., Erbetta A., Boschetti L., Antonelli M., Ferroli P., Bertin D., Pecori E., Biassoni V., Garre' Maria Luisa, Schiavello E., Sardi I., Viscardi E., Scarzello G., Mascarini M., Quaglietta L., Cinalli

- G., Genitori L., Peretta P., Mussano A., Barra S., Mastronuzzi A., Giussani C., Marras C.E., Balter R., Bertolini P., Tornesello A., La Spina M., Buttarelli F.R., Ruggiero A., Caldarelli M., Poggi G., Gandola L. Pediatric intracranial ependymoma: correlating signs and symptoms at recurrence with outcome in the second prospective AIEOP protocol follow-up. *Journal of Neuro-Oncology* 2018; 140 (2): 457-465. IF grezzo: 3.06; IF Ministeriale: 2.4.
- 56) Cicalese Maria Pia, Gerosa Jolanda, Baronio Manuela, Montin Davide, Licciardi Francesco, Soresina Annarosa, Dellepiane Rosa Maria, Miano Maurizio, Baselli Lucia Augusta, Volpi Stefano, Dufour Carlo, Plebani Alessandro, Aiuti Alessandro, Lougaris Vassilios, Fousteri Georgia. Circulating Follicular Helper and Follicular Regulatory T Cells Are Severely Compromised in Human CD40 Deficiency A Case Report. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 1761. IF grezzo: 5.511; IF Ministeriale: 6.
- 57) Morandi Fabio, Marimpietri Danilo, Horenstein A. L., Bolzoni M., Toscani D., Costa F., Castella B., Faini A. C., Massaia M., Pistoia V., Giuliani N., Malavasi F.. Microvesicles released from multiple myeloma cells are equipped with ectoenzymes belonging to canonical and non-canonical adenosinergic pathways and produce adenosine from ATP and NAD<sup>+</sup>. *Oncolmmunology* 2018; 7 (8): e1458809. IF grezzo: 5.503; IF Ministeriale: 6.
- 58) Giona F., Santopietro M., Menna G., Putti M.C., Micalizzi Concetta, Santoro N., Ziino O., Mura R., Ladogana S., Iaria G., Sau A., Burnelli R., Vacca N., Bernasconi S., Consarino C., Petruzzello F., Moleti M.L., Biondi A., Locatelli F., Foà R. Real-Life Management of Children and Adolescents with Chronic Myeloid Leukemia: The Italian Experience. *ACTA Haematologica* 2018; 140 (2): 105-111. IF grezzo: 1.307; IF Ministeriale: 0.6.
- 59) Frosina G., Ravetti J.L., Corvò R., Fella M., Garre' Maria Luisa, Levrero F., Marcello D., Marubbi D., Morana Giovanni, Mussap M., Neumaier C.E., Profumo A., Raso Alessandro, Rosa F., Vagge S., Vecchio D., Verrico A., Zona G., Daga A. Faithful animal modelling of human glioma by using primary initiating cells and its implications for radiosensitization therapy [ARRIVE 1]. *Scientific Reports* 2018; 8 (1): 14191. IF grezzo: 4.122; IF Ministeriale: 6.
- 60) Terenziani M., De Pasquale M.D., Bisogno G., BIASONI D., Boldrini R., Collini P., conte massimo, Dall'Igna P., Inserra A., Melchionda F., Siracusa F., Spreafico F., Barretta F., D'Angelo P.. Malignant testicular germ cell tumors in children and adolescents: The AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) protocol. *Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations* 2018; 36 (11): 502.e7-502.e13. IF grezzo: 3.397; IF Ministeriale: 3.6.
- 61) Ponzoni Mirco, Curnis Flavio, Brignole Chiara, Bruno Silvia, Guarnieri Daniela, Sitia Leopoldo, Marotta Roberto, Sacchi Angelina, Bauckneht Matteo, Buschiazzo Ambra, Rossi Andrea, Di Paolo Daniela, Perri Patrizia, Gori Alessandro, Sementa Angela Rita, Emionite Laura, Cilli Michele, Tamma Roberto, Ribatti Domenico, Pompa Pier Paolo, Marini Cecilia, Sambuceti Gianmario, Corti Angelo, Pastorino Fabio. Enhancement of Tumor Homing by Chemotherapy-Loaded Nanoparticles. *Small* 2018; 14 (45): e1802886. IF grezzo: 9.598; IF Ministeriale: 6.
- 62) Siebert Nikolai, Troschke-Meurer Sascha, Marx Madlen, Zumpe Maxi, Ehlert Karoline, Gray Juliet, Garaventa Alberto, Manzitti Carla, Ash Shifra, Klingebiel Thomas, Beck James, Castel Victoria, Valteau-Couanet Dominique, Loibner Hans, Ladenstein Ruth, Lode Holger N. Impact of HACA on Immunomodulation and Treatment Toxicity

- Following ch14.18/CHO Long-Term Infusion with Interleukin-2 Results from a SIOPEN Phase 2 Trial. *Cancers* 2018; 10 (10): E387. IF grezzo: 5.326; IF Ministeriale: 3.6.
- 63) Bertaina A., Zecca M., Buldini B., Sacchi N., Algeri M., Saglio F., Perotti C., Gallina A.M., Bertaina V., Lanino Edoardo, Prete A., Barberi W., Tumino M., Favre C., Cesaro S., Bufalo F.D., Ripaldi M., Boghen S., Casazza G., Rabusin M., Balduzzi A., Fagioli F., Pagliara D., Locatelli F. Unrelated donor vs HLA-haploidentical  $\alpha/\beta$  T-cell- and B-cell-depleted HSCT in children with acute leukemia. *Blood* 2018; 132 (24): 2594-2607. IF grezzo: 15.132; IF Ministeriale: 9.079.
- 64) Cappelli Enrico, Degan Paolo, Dufour Carlo, Ravera Silvia. Aerobic metabolism dysfunction as one of the links between Fanconi anemia-deficient pathway and the aggressive cell invasion in head and neck cancer cells. *Oral Oncology* 2018; 87: 210-211. IF grezzo: 4.636; IF Ministeriale: 3.
- 65) Morandi Fabio, Amoroso Loredana, Dondero Alessandra, Castriconi Roberta, Parodi Stefano, Luksch Roberto, Casale Fiorina, Castellano Aurora, Garaventa Alberto, Moretta Alessandro, Bottino Cristina, Ponzoni Mirco, Corrias Maria Valeria. Updated clinical and biological information from the two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with relapsed/refractory neuroblastoma. *Oncolmmunology* 2018; 7 (9): e1468953. IF grezzo: 5.503; IF Ministeriale: 6.
- 66) Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Laureys G, Brock P, Michon JM, Owens C, Trahair T, Chan GCF, Ruud E, Schroeder H, Beck Popovic M, Schreier G, Loibner H, Ambros P, Holmes K, Castellani MR, Gaze MN, Garaventa Alberto, Pearson ADJ, Lode HN. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2018; 19 (12): 1617-1629. IF grezzo: 36.421; IF Ministeriale: 17.5.
- 67) Parasole R., Valsecchi M.G., Silvestri D., Locatelli F., Barisone E., Petruzzello F., Putti M.C., Micalizzi Concetta, Colombini A., Mura R., Mina T., Testi A.M., Notarangelo L.D., Santoro N., Casini T., Consarino C., Nigro L.L., Ziino O., Giagnuolo G., Rizzari C., Conter V. Correspondence: Osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study of the Italian Association of Pediatric Haemato-Oncology (AIEOP). *Blood Cancer Journal* 2018; 8 (12): 115. IF grezzo: 8.125; IF Ministeriale: 3.
- 68) Morandi Fabio, Frassoni Francesco, Ponzoni Mirco, Brignole Chiara. Novel Immunotherapeutic Approaches for Neuroblastoma and Malignant Melanoma. *Journal of Immunology Research* 2018; 2018: 8097398. IF grezzo: 3.298; IF Ministeriale: 4.
- 69) Morandi Fabio, Horenstein A.L., Costa F., Giuliani N., Pistoia V., Malavasi F. CD38: A target for immunotherapeutic approaches in multiple myeloma. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 2722. IF grezzo: 5.511; IF Ministeriale: 6.

## Linea di ricerca 5

### Patologie muscolari e neurologiche

---

#### Coordinatori

Dottor Pasquale Striano, Dottor Claudio Bruno

#### Descrizione del progetto

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. Lo scopo finale è di migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie mediante un'efficace assistenza socio-sanitaria e la razionalizzazione dei costi socio-sanitari diretti e indiretti, nonché di quelli connessi con i problemi culturali, sociali, scolastici e lavorativi dei piccoli pazienti. Le U.O. afferenti a questa linea si dedicano alla diagnosi e all'assistenza clinica ed al trattamento delle seguenti patologie pediatriche: epilessie, malattie neurodegenerative, neuromuscolari, disturbi del movimento, malformazioni a carico del sistema nervoso centrale, tumori cerebrali, disturbi dello sviluppo dovuti a danni cerebrali nella prima infanzia, patologie neuropsichiatriche e autismo. Le principali criticità legate a tali patologie: a) mancata identificazione dei geni causativi di malattia per le forme genetiche non ancora ben caratterizzate (epilessie); b) farmaco-resistenza; c) invasività dei metodi di indagine e di trattamento (tumori cerebrali, idrocefalo), d) compromessa qualità della vita di pazienti affetti da queste patologie. La linea di ricerca è volta all'implementazione dell'indagine genetica, allo sviluppo di modelli di malattia in vitro (iPS), di approcci diagnostici integrati ed innovativi, di nuovi protocolli di trattamento e di tecniche riabilitative avanzate. Per i tumori cerebrali viene proposto un modello diagnostico integrato PET/RM nella valutazione strutturale, metabolica, e pre-chirurgica. Nel campo delle epilessie e delle malformazioni SNC, si punta ad identificare geni causativi di malattia tramite sequenziamento di geni candidati e a sperimentare nuovi farmaci nelle forme epilettiche farmaco-resistenti. Vengono approfonditi gli aspetti clinici, neurofisiologici, neuropsicologici e neuroradiologici nelle patologie neuropsichiatriche, per migliorare la diagnosi e il trattamento dei pazienti. Ci si propone di implementare strategie assistenziali e diagnostico-terapeutiche nel bambino con patologia neuromuscolare (distrofie muscolari e all'atrofia muscolare spinale).

#### Obiettivi

- 1) Identificazione di nuovi geni malattia e di nuovi meccanismi patogenetici.
- 2) Sperimentazione di nuovi approcci terapeutici farmacologici.
- 3) Implementazione dei metodi di indagine e di monitoraggio.
- 4) Implementazione di tecniche riabilitative.

---

**Attività 2018**

---

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

*“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 UOC 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.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, U.O.C. Neurochirurgia

**Collaborazioni Esterne**

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)

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

L'obiettivo generale della linea è stato 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 stato quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica. Lo scopo principale raggiunto è stato quello 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. Infine, i gruppi di lavoro sono stati quindi attivamente impegnati alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

- miglior integrazione delle attività diagnostiche (Elettrofisiologia, Neuroradiologia, Genetica);
- innalzamento degli standard qualitativi del servizio per la gestione di pazienti ad alta complessità;
- elaborazione di linee-guida sull'uso di indagini diagnostiche, terapie innovative, farmacologiche e non, anche al fine di una miglior razionalizzazione dei costi di gestione assistenziale.

### ***U.O.C. Neurochirurgia***

*Direttore: Dottor Armando Cama*

*"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"*

#### **Obiettivi**

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**

U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze; U.O.C. Neuroradiologia



**Collaborazioni Esterne**

Saint Justine Hospital, Montreal Canada, Neural Tube Defects International Data Consortium (NTD-IDC)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Come studio preliminare abbiamo sequenziato 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 residui aminoacidicamente 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 lavoro sono stati pubblicati sulla rivista scientifica internazionale *European Journal of Human Genetics* (Merello et al. 2017).

Sono stati selezionate ulteriori 11 famiglie con Malformazione di Chiari 1 a trasmissione autosomica dominante/recessiva per un totale di 31 individui affetti e 15 individui sani. Tutte le famiglie sono state reclutate presso la UOC di Neurochirurgia dell'Istituto Giannina Gaslini tranne due famiglie che provengono dal Policlinico Gemelli di Roma. I DNA, dopo un'analisi qualitativa e quantitativa, sono stati inviati a gennaio al centro di sequenziamento CRS4 (Center for Advanced Studies, Research and Development) di Cagliari ed attualmente siamo in attesa di ricevere i dati grezzi per poter effettuare l'analisi bioinformatica dei dati mediante il Software CLC Genomics Workbench 12 (Quiagen). Nel frattempo da una revisione della letteratura abbiamo preparato una lista di geni candidati (N=131) che saranno in prima analisi indagati nelle nostre famiglie. Tali geni sono quelli che sono coinvolti in base a modelli animali nello sviluppo del mesoderma cranico, dei somiti occipitali e nelle sindromi in cui segrega la malformazione di Chiari 1.

---

*“Nuovi approcci diagnostici e interventistici in neurochirurgia pediatrica”*

**Descrizione**

Sviluppo di nuove metodologie diagnostiche e approcci innovativi di tipo neurochirurgico in campo neuro-oncologico e malformativo.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, UOC Neuropsichiatria Infantile, UOC Neurochirurgia, UOSD Neuro-oncologia, UOC Neuroradiologia

**Collaborazioni Esterne**

Ospedale Niguarda (Milano), IIT ( Genova)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

1. **Neurochirurgia Epilessia:** Pianificazione neurochirurgica integrata con rielaborazione multimodale delle neuro- immagini mediante softwares complessi (FSL, Freesurfer, 3dSlicer) gestiti su computer MAC ad alte performances. Le rielaborazioni producono files di immagini e modelli 3d dell'encefalo del paziente candidato al trattamento chirurgico. Questi files vengono poi integrati e utilizzati sul neuro-navigatore in tempo reale durante la procedura chirurgica.

2. **Progetto innovativo:** In collaborazione con IIT progettazione tecnica di "un mini-robot" per procedure neuro-endoscopiche mini-invasive nei primi 3 anni di vita.

***U.O.C. Neuropsichiatria infantile***

*Direttore: Professoressa Edvige Veneselli/Dottor Armando Cama*

*“Nuove acquisizioni nelle affezioni neuropsichiatriche infantili”*

**Obiettivi**

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; studiare i bambini affetti da Encefalopatie Epiletiche con strumenti 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 i 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, Opsoclonomiocloni-atassia, Poliradicolo-neuropatia infiammatoria demielinizzante cronica, PANDAS e PANS; Neuropsicofarmacologia, mirata a risposte terapeutiche avanzate.

### **Collaborazioni Interne**

Epilessie: U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze, U.O.C. Neurochirurgia

Autismo: U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Genetica Umana

Paralisi Cerebrali Infantili: U.O.C. Ortopedia, U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione;

Malattie Rare Neurologiche: U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, U.O.S.D. Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche, U.O.C. Clinica Pediatrica e Endocrinologia, U.O.C. Genetica Medica

Neuroimmunologia: U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Oncologia, U.O.C. Ematologia, U.O.C. Laboratorio Biologia Molecolare

Neuroprotezione: U.O.C. 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, Troina, Enna; 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

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

C.A.S. Epilessia: è stato caratterizzato attraverso uno studio collaborativo internazionale lo spettro di disturbi epilettici correlati a mutazione HCN1; è stato descritto il follow-up a lungo termine dei pazienti affetti da Sindrome di Shapiro; descritti nuovi fenotipi legati a mutazioni CNNM2, sindrome di Adams-Oliver, GRIN-1, KCNQ5; descritti peculiari aspetti alla F-DOPA PET dei tumori a basso grado epilettogenici, descritto il profilo di personalità in pazienti adulti con pregresso ESES.

C.A.S. Disturbi dello Spettro Autistico (DSA): si è proseguito l'utilizzo della Rete Italiana salute dell'età evolutiva (IDEA) in collaborazione con altri 5 IRCCS pediatrici; è stata effettuata l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici con tecniche avanzate per il riscontro di varie forme sintomatiche e per valutare il ruolo patogenetico di nuovi riscontri genetici; la collaborazione con l'Istituto Italiano di Tecnologia ha mostrato alterazioni nel controllo motorio prospettico e sensorimotorio nei soggetti con DSA.

Malattie rare neurologiche: attraverso una collaborazione internazionale è stata descritta una nuova forma di Atassia-Epilessia neurodegenerativa legata a mutazione del gene *ADPRHL2*; è stato ulteriormente caratterizzato lo spettro di mutazioni *ATP1A3* attraverso la descrizione di una casistica monoistituzionale di questa rara malattia; è stato descritto un nuovo genotipo nella sindrome di Sheldon-Hall.

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, opsoclonio-miocloni-atassia, poliradiculoneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica. In particolare, è stato pubblicato un protocollo diagnostico per PANDAS/PANS.

---

### **U.O.C. Neuroradiologia**

*Direttore: Dottor Andrea Rossi*

*“Applicazione di tecniche di imaging RM 7 tesla nei disordini del sistema nervoso centrale pediatrici”*

#### **Obiettivi**

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**

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**

U.O.C. Neurochirurgia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica

#### **Collaborazioni Esterne**

Consorzio Imago7 – General Electric SpA

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

Il progetto è ancora in fase di approvazione al Comitato Etico della Regione Liguria. La prima fase, attualmente in fase di esame, sarà focalizzata allo studio di pazienti con epilessia focale.

---

*“Radiogenomica dei tumori cerebrali pediatrici mediante NGS e imaging molecolare per una terapia personalizzata”*

### Obiettivi

(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 cerebrali, con particolare riguardo tumori astrocitari infiltranti e diffusi (di ogni grado), ependimomi (grado WHO II e III) e tumori embrionali (medulloblastoma, etc).

Tutti i pazienti saranno sottoposti a imaging metabolico (RM ad alto campo con sequenze perfusionali (ASL) e imaging proteico (APT); PET con aminoacidi) 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

U.O.S.D. Centro di Neuro-oncologia, U.O.C. Neurochirurgia, U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze

### Collaborazioni Esterne

Medicina Nucleare Ospedale Galliera Genova, Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

1) Valutazione del ruolo diagnostico dell’imaging RM di perfusione con tecnica Arterial Spin Labeling (ASL) a confronto con tecnica Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) in pazienti pediatrici con tumori astrocitari classificati sulla base di parametri istologici e molecolari. I risultati ottenuti dimostrano che la tecnica ASL è in grado di fornire risultati complementari alla tecnica DSC ed è in grado di discriminare gliomi a basso grado da gliomi ad alto grado.

[Morana G, Tortora D, Staglianò S, et al. Pediatric astrocytic tumor grading: comparison between arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI perfusion. *Neuroradiology*. 2018;60(4):437-446].

2) Correlazione dei dati genomici con i dati di imaging molecolare in pazienti pediatrici con gliomi diffusi della linea mediana H3K27M-mutati e wild-type. I risultati ottenuti dimostrano che l’imaging metabolico con tecnica 18F-DOPA PET è in grado di discriminare gliomi ad alto grado mutati dai gliomi ad alto grado wild-type.

---

*“Caratterizzazione clinica e neuroradiologica dei disturbi malformativi, metabolici e neurodegenerativi del sistema nervoso centrale in età pediatrica”*

### **Obiettivi**

(1) Utilizzo di metodiche innovative di neuroimaging su unità RM ad alto campo (3 tesla) nel campo delle malattie rare, con particolare riguardo allo sviluppo e all'implementazione clinica di sequenze RM avanzate (diffusione multidirezionale, suscettibilità quantitativa, perfusione con arterial spln labeling); (2) Sviluppo di tecniche di studio RM dell'encefalo fetale su unità RM ad alto campo (3 Tesla); (3) Studio mediante metodiche di neuroimaging avanzato nei disturbi del movimento a insorgenza pediatrica.

### **Descrizione**

Sviluppo di nuove metodologie di neuroimaging e di approcci diagnostici innovativi in campo neuro-metabolico, neurodegenerativo e malformativo encefalico e del midollo spinale.

### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, UOC Neuropsichiatria Infantile, UOC Neurochirurgia, UOSD Neuro-oncologia, UOC Neuroradiologia

### **Collaborazioni Esterne**

DIBRIS – Università di Genova

Rete COST (unione europea): Neuro-MIG (malformazioni dello sviluppo corticale)

## **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Sono state implementate le seguenti sequenze RM:

- Constrained Spherical Deconvolution e Trattografia Probabilistica (CSD-PT) per la ricostruzione dei fasci di fibre della sostanza bianca nei neonati e lattanti.
- Diffusion Kurtosis Imaging (DKI): fornisce una stima della misura in cui il processo di diffusione si discosta dalla diffusione gaussiana in ciascun voxel; viene utilizzato per studiare le anomalie della sostanza bianca.
- Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI): consente la quantificazione della densità e della dispersione dell'orientamento degli assoni, ed è a sua volta impiegato per studiare le anomalie della sostanza bianca.

*“A multidisciplinary network model combining IMaging and GENetic Innovation to Understand Stroke: gathering new evidences from multi-omic data for personalized management (IM-GENIUS)”*

### **Obiettivi**

(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**

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

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Durante il 2018, sono stati descritti nuovi meccanismi vascolari e caratteristiche neuroradiologiche in due rare sindromi genetiche associate a stroke pediatrico: (Severino M, Giacomini T, Verrina E, Prato G, Rossi A. Reversible cerebral vasoconstriction complicating cerebral atherosclerotic vascular disease in Schimke immuno-osseous dysplasia. *Neuroradiology*. 2018 Sep;60(9):885-888; e Bertamino M, Severino M, Grossi A, Rusmini M, Tortora D, Gandolfo C, Pederzoli S, Malattia C, Picco P, Striano P, Ceccherini I, Di Rocco M; Gaslini Pediatric Stroke Group. ABCC6 mutations and early onset stroke: Two cases of a typical Pseudoxanthoma Elasticum. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Jul;22(4):725-728). Inoltre, è stato effettuato uno studio sul ruolo della tecnica standard di Risonanza Magnetica (DSC-PWI) sulla valutazione dei parametri di perfusione in un gruppo di 28 pazienti pediatriche con moyamoya che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione indiretta e di 10 pazienti pediatriche con moyamoya che non sono stati trattati chirurgicamente. I risultati di questo studio hanno dimostrato il rapporto tra il Flusso Ematico Cerebrale normalizzato (nCBF) a livello del territorio profondo dell'arteria cerebrale media e della corteccia cerebrale dello stesso territorio può essere utilizzato come parametro (Indice di distribuzione dello stress emodinamico) per la valutazione dell'outcome post-chirurgico del paziente con moyamoya. I risultati dello studio sono stati pubblicati sulla rivista *American Journal of Neuroradiology (AJNR):Noninvasive Assessment of Hemodynamic Stress Distribution after Indirect Revascularization for Pediatric Moyamoya Vasculopathy*. Autori: Tortora D, Severino M, Pacetti M, Morana G, Mancardi MM, Capra V, Cama A, Pavanello M, Rossi A.

---

*“3D Pseudocontinuous arterial spin labelling (3D pCASL) in the diagnosis and follow-up of pediatric patients with Moyamoya and other CNS vasculopathies”*

**Obiettivi**

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**

UOC Neuroradiologia – UOC Neuropsichiatria Infantile– UOC Neurochirurgia – UOSD Emostasi e Trombosi

**Collaborazioni Esterne**

DIBRIS Unige – Philips Imaging



## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

Nel 2018 coso del 2018 è stato effettuato uno studio sul ruolo della tecnica standard di Risonanza Magnetica (DSC-PWI) sulla valutazione dei parametri di perfusione in un gruppo di 28 pazienti pediatriche con moyamoya che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione indiretta e di 10 pazienti pediatriche con moyamoya che non sono stati trattati chirurgicamente. I risultati di questo studio hanno dimostrato il rapporto tra il Flusso Ematico Cerebrale normalizzato (nCBF) a livello del territorio profondo dell'arteria cerebrale media e della corteccia cerebrale dello stesso territorio può essere utilizzato come parametro (Indice di distribuzione dello stress emodinamico) per la valutazione dell'outcome post-chirurgico del paziente con moyamoya. I risultati dello studio sono stati pubblicati sulla rivista American Journal of Neuroradiology (AJNR): Noninvasive Assessment of Hemodynamic Stress Distribution after Indirect Revascularization for Pediatric Moyamoya Vasculopathy. Autori: Tortora D, Severino M, Pacetti M, Morana G, Mancardi MM, Capra V, Cama A, Pavanello M, Rossi A.

---

### ***U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione***

*Direttore: Dottor Paolo Moretti*

*“Analisi di movimento e azione nel recupero della disabilità senso-motoria”*

#### **Obiettivi**

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 riabilitativo. Progettazione e validazione di strumenti innovativi e semplici di trattamento riabilitativo.

#### **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 Esterne**

Centro di Ricerca Infomus-Casa Paganini DIBRIS – UNIGE; Istituto Italiano di Tecnologia, Cincinnati Children's Hospital Medical Centre

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

E' stata completato il reclutamento per il progetto MIMAS di valutazione strumentale non invasiva dei movimenti neonatali. E' stata terminata la fase di validazione dello strumento, l'analisi osservazionale dei video e la classificazione delle RM eseguite. Attualmente i bambini reclutati nello studio vengono seguiti longitudinalmente con valutazioni dedicate per monitorare lo sviluppo psico motorio al fine di avere ulteriori dati da correlare con i dati quantitativi forniti dal sistema strumentale. E' in corso la scrittura di un lavoro scientifico.

Completata la fase di validazione dello strumento HTCT è stato proseguito lo studio di applicazione del sistema per il training posturale con completamento della fase 2 (studio osservazionale di una serie di casi) e a breve si avvierà il trial clinico randomizzato controllato. E' stato presentato un paper in collaborazione con il Centro di Ricerca Infomus-Casa Paganini alla conferenza Goodtech 2018.

Per lo studio sulla percezione di azione nelle paralisi cerebrali infantili si sta lavorando alla scrittura di un altro lavoro scientifico con impatto maggiormente clinico.

---

### ***U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale***

*Direttore: Dottor Claudio Bruno*

*“Sviluppo di percorsi diagnostici etiopatogenetici ed assistenziali e di nuove strategie terapeutiche traslazionali nelle patologie muscolari del bambino”*

#### **Obiettivi**

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 possano inibire l'infiammazione e agire in sinergia con le terapie geniche.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze

**Collaborazioni Esterne**

DIMES, Università di Genova, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma, Policlinico A. Gemelli, Roma, Università La Sapienza, Roma, Institute for Biomedical Research, Bellinzona, University of Portsmouth (UK)

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

In collaborazione con centri clinici neuromuscolari nazionali ed internazionali, abbiamo condotto numerosi studi etiopatogenetici su singoli casi e/o gruppi di pazienti affetti da differenti patologie neuromuscolari al fine di caratterizzarne gli aspetti clinici, genetici, morfologici e di imaging, avvalendoci anche di nuove strategie molecolari.

I risultati di questi lavori sono stati pubblicati su riviste peer-review.

1. Giugliano T, Savarese M, Garofalo A, Picillo E, Fiorillo C, D'Amico A, Maggi L, Ruggiero L, Vercelli L, Magri F, Fattori F, Torella A, Ergoli M, Rubegni A, Fanin M, Musumeci O, Bleecker J, Peverelli L, Moggio M, Mercuri E, Toscano A, Mora M, Santoro L, Mongini T, Bertini E, Bruno C, Minetti C, Comi GP, Santorelli FM, Angelini C, Politano L, Piluso G, Nigro V. Copy Number Variants Account for a Tiny Fraction of Undiagnosed Myopathic Patients. *Genes (Basel)* 2018;9(11).
2. Astrea G, Romano A, Angelini C, Antozzi CG, Barresi R, Battini R, Battisti C, Bertini E, Bruno C, Cassandrini D, Fanin M, Fattori F, Fiorillo C, Guerrini R, Maggi L, Mercuri E, Morani F, Mora M, Moro F, Pezzini I, Picillo E, Pinelli M, Politano L, Rubegni A, Sanseverino W, Savarese M, Striano P, Torella A, Trevisan CP, Trovato R, Zaraieva I, Muntoni F, Nigro V, D'Amico A, Santorelli FM; Italian CMD Network. Broad phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in GMPPB-related dystroglycanopathies: an Italian cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):170.
3. Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, Bruno C, Comi GP, di Fruscio G, Piluso G, Di Iorio G, Ergoli M, Esposito G, Fanin M, Farina O, Fiorillo C, Garofalo A, Giugliano T, Magri F, Minetti C, Moggio M, Passamano L, Pegoraro E, Picillo E, Sampaolo S, Santorelli FM, Semplicini S, Udd B, Toscano A, Politano L, Nigro V. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2018;28(7):586-591.
4. Traverso M, Assereto S, Baratto S, Iacomino M, Pedemonte M, Diana MC, Ferretti M, Broda P, Minetti C, Gazzero E, Madia F, Bruno C, Zara F, Fiorillo C. Clinical and molecular consequences of exon 78 deletion in DMD gene. *J Hum Genet* 2018;63(6):761-764.
5. Fattori F, Fiorillo C, Rodolico C, Tasca G, Verardo M, Bellacchio E, Pizzi S, Ciolfi A, Fagiolari G, Lupica A, Broda P, Pedemonte M, Moggio M, Bruno C, Tartaglia M, Bertini E, D'Amico A. Expanding the histopathological spectrum of CFL2-related myopathies. *Clin Genet* 2018;93(6):1234-1239
6. Tasca G, Monforte M, Díaz-Manera J, Brisca G, Semplicini C, D'Amico A, Fattori F, Pichiecchio A, Berardinelli A, Maggi L, Maccagnano E, Løkken N, Marini-Bettolo C, Munell F, Sanchez A, Alshaikh N, Voermans NC, Dastgir J, Vlodayets D, Haberlová J, Magnano G, Walter MC, Quijano-Roy S, Carlier RY, van Engelen BGM, Vissing J, Straub V, Bönnemann CG, Mercuri E, Muntoni F, Pegoraro E, Bertini E, Udd B, Ricci E, Bruno

C. MRI in sarcoglycanopathies: a large international cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(1):72-77.

In collaborazione con l'Università di Portsmouth (UK), abbiamo condotto uno studio pre-clinico di "Drug Repurposing" nel modello murino della Distrofia Muscolare di Duchenne (topo *mdx*).

La molecola somministrata, la Zidovudina (ZDV), nota anche come Azidotimidina (AZT), usata per prevenire e trattare l'HIV, è stata da noi utilizzata per le sue proprietà antiinfiammatorie ed ha dimostrato di migliorare il fenotipo distrofico del topo *mdx* attraverso la sua azione inibitoria sui recettori purinergici.

Lo stesso approccio inibitorio sui recettori purinergici è stato applicato in un altro studio pre-clinico, condotto sul modello murino della Distrofia Muscolare dei Cingoli da difetto di alfa-sarcoglicano (topo *Sgca*<sup>-/-</sup>). In questo studio la somministrazione di oATP, molecola antagonista dei recettori purinergici P2X4 e P2X7, ha determinato un miglioramento di parametri sia funzionali che istologici nel modello murino *Sgca*.

Entrambi i progetti hanno dimostrato che l'inibizione farmacologica dei recettori purinergici costituisce un valido approccio terapeutico traslazionale a diverse distrofie muscolari, e potrebbe essere applicato in associazione alle nuove terapie emergenti.

I risultati di entrambi i lavori sono stati pubblicati su riviste peer-review.

1. Al-Khalidi R, Panicucci C, Cox P, Chira N, Róg J, Young CNJ, McGeehan RE, Ambati K, Ambati J, Zabłocki K, Gazzero E, Arkle S, Bruno C, Górecki DC. Zidovudine ameliorates pathology in the mouse model of Duchenne muscular dystrophy via P2RX7 purinoceptor antagonism. *Acta Neuropathol Commun* 2018;6(1):27.
2. Gazzero E, Baratto S, Assereto S, Baldassari S, Panicucci C, Raffaghello L, Scudieri P, De Battista D, Fiorillo C, Volpi S, Chaabane L, Malnati M, Messina G, Bruzzone S, Traggiari E, Grassi F, Minetti C, Bruno C. The Danger Signal Extracellular ATP Is Involved in the Immunomediated Damage of  $\alpha$ -Sarcoglycan-Deficient Muscular Dystrophy. *Am J Pathol* 2019;189(2):354-369.

### ***U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze***

*Direttore: Dottor Federico Zara*

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

#### **Obiettivi**

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 immunocitochimica 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 Interne**

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

#### **Collaborazioni Esterne**

Università di Genova, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova, Istituto di Neuroscienze, CNR - Università di Padova, Istituto di Neuroscienze, CNR -Istituto San Raffaele, Milano

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Nel corso del 2018 abbiamo sviluppato linee IPS da fibroblasti di pazienti portatori di mutazioni nei seguenti geni: LGI1, STXBP1 e TBC1D24. A tal fine abbiamo sviluppato n=3 linee cellulari per LGI1, n=2 per STXBP1 e n=2 per TBC1D24) e 4 linee di controllo relativo a donatori sani.

Per LGI1 è stata eseguita l'analisi morfologica dei neuroni derivati da IPS che non ha evidenziato differenza fra soggetti portatori di mutazioni e controlli. Attualmente è in corso l'analisi elettrofisiologica.

Per TBC1D24 è in corso lo studio morfologico delle arborizzazioni dei neuriti per evidenziare difetti di polarizzazione.

Per STXBP1 i neuroni sono in fase di caratterizzazione funzionali nel laboratorio del prof. Verhage ad Amsterdam, in particolare per lo studio della trasmissione sinaptica.

Abbiamo inoltre finalizzato la caratterizzazione funzionale di neuroni derivate da linee IPS di pazienti portatori di mutazioni in PRRT2. Il lavoro è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista Brain (Fruscione F, et al. PRRT2 controls neuronal excitability by negatively modulating Na<sup>+</sup> channel 1.2/1.6 activity. Brain. 2018; 141:1000-1016).

Per quanto riguarda SLC2A1 abbiamo riscontrato difficoltà nella messa a punto dei metodi di differenziamento delle linee IPS in cellule astrocitarie. E' attualmente in corso una revisione completa del protocollo.

---

*“Caratterizzazione fenotipica e genetica e fisiopatologica delle patologie neurogenetiche dell'età pediatrica”*

**Descrizione**

Il presente progetto si propone di caratterizzare dal punto di vista clinico e genetico malattie del neurosviluppo, malattie muscolari e sindromi epilettiche e di determinarne i meccanismi fisiopatologici attraverso modelli sperimentali cellulari e murini.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale, UOC Neuropsichiatria Infantile, UOC Neurochirurgia

**Collaborazioni Esterne**

Istituto Italiano di Tecnologia, Genova; Università di Genova; Università di Tubingen, Germania; Università College London, UK; Consorzio Internazionale Epi25; Consorzio Internazionale EuroEpinomics

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Il progetto ha portato all'identificazione di numerosi geni per disturbi del neurosviluppo, in particolare per encefalopatie epilettiche ad esordio precoce.

Inoltre lo studio multicentrico ha permesso di costruire un database clinico e genetico internazionale di malattie rare del neurosviluppo che sarà ulteriormente arricchito negli anni a venire.

Alcune condizioni genetiche sono state ulteriormente approfondite a livello funzionale. Pertanto sono stati identificati i meccanismi molecolari alla base delle mutazioni genetiche.

Per molte famiglie è stata raggiunta una diagnosi molecolare con importanti benefici nel campo della consulenza genetica e dei trattamenti personalizzati.

---

***U.O.S.D. Centro di Neuro-Fisiologia***

*Direttore: Dottoressa Paola Lanteri*

*“Elettroencefalografia: valori normativi 0-2 anni”*

**Obiettivi**

Valori normativi delle velocità di conduzione sensitiva e motorie dei principali nervi.

**Descrizione**

Valutazione delle velocità di conduzione sensitiva e motoria dal primo giorno di vita fino ai due anni. Parametri valutati: ampiezza del CMAP e SAP, latenza distale, velocità, risposte F ed H. Curva dei valori normativi per età: entro una settimana di vita, seconda settimana, un mese, tre mesi, sei mesi, nove mesi, un anno, 18 mesi, due anni.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile

**Collaborazioni Esterne**

Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC) Gruppo di studio Neurofisiologia pediatrica

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

Raccolta dei dati multicentrica per le velocità di conduzione motoria e sensitiva per i principali nervi (ampiezza CMAP e SAP n. mediano, n. ulnare, n. tibiale e n. peroneo) nelle varie fasce d'età: 0-7 gg, 7-14 gg, 14-21 gg, 21 gg- 1 mese, 2 mesi, 3 mesi, 6 mesi, 1 anno, 2 anni.

I dati sono ancora insufficienti per una valutazione statisticamente significativa soprattutto nelle prime settimane di vita ma la raccolta dei dati è ancora in corso.

Lo studio ha permesso comunque di uniformare a livello nazionale le metodiche di registrazione delle velocità di conduzione dalla nascita ai due anni e di avere dei valori di riferimento normativi per la pratica clinica, che andranno confermati incrementando il campione.

---

### *“Neurofisiologia della neurosensorialità del paziente autolesionista”*

#### **Obiettivi**

Tipizzare l'elaborazione sensitiva primaria e secondaria nel paziente con atteggiamenti autolesivi.

#### **Descrizione**

Studio dei potenziali somatosensitivi a lunga latenza e dell'assetto neuropsicologico nel paziente psichiatrico con atteggiamenti autolesivi rispetto al paziente psichiatrico non autolesivo: è questa modalità una patologia a sé stante.

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.S.D. Psicologia, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile

## RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI

Il Nostro rappresenta uno dei pochi studi che si è proposto di esaminare la presenza di un'alterazione del processo di elaborazione sensoriale nei pazienti con autolesionismo.

In particolare rappresenta il primo studio che ha analizzato le caratteristiche delle componenti corticali dei LL-SEP negli adolescenti.

I risultati principali ottenuti nei pazienti con comportamenti autolesivi evidenziano che tali soggetti presentano:

- un'aumentata latenza della componente N 140;
- un'alterata risposta emotiva agli stimoli sensoriali come evidenziato dall'Emotional/Social Response del SP;
- minore autostima e scarsa accettazione corporea;
- minore senso di soddisfazione per il proprio sonno e maggiore compromissione delle attività a causa dei sintomi diurni dell'insonnia.

I dati ottenuti dimostrano dunque l'effettiva presenza di un'alterazione del processo di elaborazione e modulazione sensoriale nei soggetti con NSSI. Il riscontro di aumentate latenze della N140 potrebbe infatti esser messo in relazione con un'alterata capacità dell'amigdala di modulare le risposte sensoriali in entrata.

---

### *“Neurofisiologia della paralisi ostetrica del plesso brachiale”*

#### **Obiettivi**

Identificazione dei valori prognostici della valutazione neurofisiologica precoce della paralisi ostetrica del plesso brachiale.

**Descrizione**

Studio neurofisiologico-clinico dei neonati affetti da paralisi ostetrica del plesso brachiale per identificare i valori prognostici per un indirizzo precoce all'intervento chirurgico o alla riabilitazione: studio elettroencefalografico ed elettromiografico entro il primo mese di vita e controllo al terzo mese.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neuropsichiatria, U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione, U.O.C. Ortopedia, U.O.C. Neurochirurgia

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Lo studio precoce neurofisiologico-clinico dei neonati affetti da paralisi ostetrica del plesso brachiale ha permesso di confermare ed identificare l'importanza del dato elettromiografico del muscolo bicipite brachiale entro il primo mese per la prognosi ed entro la prima settimana di vita per l'etiologia.

Lo studio elettroencefalografico in associazione a quello elettromiografico preoperatorio ha permesso di guidare le tempistiche dell'intervento chirurgico e le scelte intraoperatorie.

---

*"Neurofisiologia in Terapia Intensiva"*

**Obiettivi**

Valori prognostici neurofisiologici nel coma post anossico e post traumatico nell'era dell'ipotermia.

**Descrizione**

Valutazione con elettroencefalografia, componente N20 e N70 dei potenziali evocati somatosensitivi, mismatch-negativity in fase precoce (24-48 ore), entro una settimana e entro il primo mese dall'evento. Confronto con i dati della Letteratura dell'adulto.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica

**Collaborazioni Esterne**

Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC) Gruppo di studio Neurofisiologia clinica intraoperatoria e dell'area critica

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

La valutazione neurofisiologica del coma e nei quadri di gravi cerebrolesioni è di fondamentale importanza in fase acuta per la prognosi quoad vitam e in fase subacuta cronica quoad validudinem. I dati in PICU non sono definitivi ma sembrano rispettare il valore prognostico dell'adulto anche nell'era dell'ipotermia. Anche nel neonato la presenza/assenza delle componenti corticali dei potenziali evocati somatosensitivi sembrano mantenere il loro forte valore prognostico soprattutto se integrato con dato elettroencefalografico soprattutto in continuo. Entro la prima settimana di ricovero controllo elettroencefalografico per evidenziare i primi segni di neuromiopia del paziente critico che ne condiziona la sopravvivenza.

---



*“Neurofisiologia intraoperatoria”***Obiettivi**

Implementazione delle metodiche e delle applicazioni delle tecniche di neurofisiologia intraoperatoria nella patologia neurochirurgica.

**Descrizione**

Caratterizzazioni delle specificità tecniche e metodologiche del monitoraggio e mappaggio intraoperatorio nelle varie fasi maturative dal neonato all'adulto nella chirurgia intracerebrale dalla chirurgia tradizionale all'awake surgery.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neurochirurgia, U.O.C. Ortopedia, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile

**Collaborazioni Esterne**

Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC), UOC clinica neurochirurgica e neurotraumatologica Ospedale Policlinico San Martino

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

E' stata studiata un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica (circa 100 pazienti) sottoposti ad intervento chirurgico in ambito neurochirurgico e ortopedico con l'ausilio delle metodiche di neurofisiologia intraoperatoria (NI).

La NI in ambito pediatrico si è dimostrata un valido strumento di supporto anche negli interventi chirurgici più complessi e in pazienti sindromici mettendo in evidenza le peculiarità tecniche e metodologiche da utilizzare.

---

*“Valutazione neurofisiologica dei nervi cranici: valutazione diagnostica e prognostica”***Obiettivi**

Valutazione della funzionalità dei nervi cranici deputati alla fonazione e alla deglutizione.

**Descrizione**

Studio dei potenziali evocati motori transcranici e dell'attività elettromiografica dai muscoli deputati alla deglutizione e alla fonazione (corde vocali) nei pazienti con paralisi delle corde vocali e disfagia. Individuazione dei parametri diagnostici e prognostici.

**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Otorinolaringoiatria, U.O.S.D. Team delle Vie aeree, UOC Neuropsichiatria Infantile

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

OBJECTIVES: To establish the possibility to use the methodology for recording corticobulbar motor evoked potentials (CoMEPs) from cricothyroid muscles (CTHY) and vocal cord elicited by transcranial electrical stimulation (TES) as diagnostic tools for predict function return in children with vocal fold immobility (VFI).

METHODS: We included six children with diagnosis of cord immobility that underwent to video-fibro-endoscopy techniques, of 4,7 years (range, 2-9 years). Under general anaesthesia we used TES by stimulation over C3/Cz or C4/Cz to elicit CoMEPs. To record CoMEPs from vocal muscles we used two hook wire electrodes 76 microm of diameter passing through 27 gauge needle endotracheally placed in the vocal muscles after intubation.

RESULTS: Recording of CoMEPs in the vocal muscles after TES was successfully

performed bilaterally in 4 patients and in two patients only monolaterally. TES over the right or left hemisphere elicit responses bilaterally. The onset latencies for the vocal muscle was 16.4 +/-3 ms. The presence of CoMEP from vocal muscle was a positive prognostic feature for clinical improvement.

CONCLUSION: This method shows the ability to evaluate the functional integrity of corticobulbar pathways in reliable manner and adds one more tool in the diagnosis and prognosis of VFI.

---

*“Relazione tra parametri neurofisiologici e specifici quadri clinici in patologie neurologiche del bambino e dell'adolescente”*

**Descrizione**

Valutazione di parametri neurofisiologici (es: EMG e EEG) in specifiche condizioni patologiche del bambino e dell'adolescente.

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Applicazione delle diverse metodiche neurofisiologiche di indagine neurofisiologiche dall'EEG, ai potenziali evocati fino all'elettroencefalografia per affinare la diagnosi, la prognosi e la risposta alla terapia.

---

---

**Elenco pubblicazioni scientifiche anno 2018**

---

- 1) Ansuini Caterina, Podda Jessica, Battaglia Francesca Maria, Veneselli Edvige, Becchio Cristina. One hand, two hands, two people Prospective sensorimotor control in children with autism. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2018; 29: 86-96. IF grezzo: 4.815; IF Ministeriale: 3.6.
- 2) Accogli A, Traverso M, Madia Francesca, Bellini T, Vari MS, Pinto F, Capra Valeria. A novel Xp22.13 microdeletion in Nance-Horan syndrome. *Birth Defects Research* 2018; 109: 866-868. IF grezzo: 0; IF Ministeriale: 1.
- 3) Orsini Alessandro, Zara Federico, Striano Pasquale. Recent advances in epilepsy genetics. *Neuroscience Letters* 2018; 667: 4-9. IF grezzo: 2.159; IF Ministeriale: 2.
- 4) Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Malova Mariya, Parodi Alessandro, morana giovanni, Sedlacik Jan, Govaert Paul, Volpe Joseph J, Rossi Andrea, Ramenghi Luca Antonio. Differences in subependymal vein anatomy may predispose preterm infants to GMH-IVH. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2018; 103 (1): F59-F65. IF grezzo: 3.953; IF Ministeriale: 6.
- 5) Tasca G., Monforte M., Diaz-Manera J., Brisca Giacomo, Semplicini C., D'Amico A., Fattori F., Pichiecchio A., Berardinelli A., Maggi L., Maccagnano E., Løkken N., Marini-Bettolo C., Munell F., Sanchez A., Alshaiikh N., Voermans N.C., Dastgir J., Vlodayets D., Haberlovà J., Magnano Gianmichele, Walter M.C., Quijano-Roy S., Carlier R.-Y., Van Engelen B.G.M., Vissing J., Straub V., Bönnemann C.G., Mercuri E., Muntoni F., Pegoraro E., Bertini E., Udd B., Ricci E., Bruno Claudio. MRI in sarcoglycanopathies: A large international cohort study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2018; 89 (1): 72-77. IF grezzo: 7.144; IF Ministeriale: 6.
- 6) Tortora Domenico, Martinetti Carola, Severino Mariasavina, Uccella Sara, Malova Mariya, Parodi Alessandro, Brera Fabia, Morana Giovanni, Ramenghi Luca Antonio, Rossi Andrea. The effects of mild germinal matrix-intraventricular haemorrhage on the developmental white matter microstructure of preterm neonates a DTI study. *European Radiology* 2018; 28 (3): 1157-1166. IF grezzo: 4.027; IF Ministeriale: 6.
- 7) Li Melody, Maljevic Snezana, Phillips A. Marie, Petrovski Slave, Hildebrand Michael S., Burgess Rosemary, Mount Therese, Zara Federico, Striano Pasquale, Schubert Julian, Thiele Holger, Nürnberg Peter, Wong Michael, Weisenberg Judith L., Thio Liu Lin, Lerche Holger, Scheffer Ingrid E., Berkovic Samuel F., Petrou Steven, Reid Christopher A. Gain-of-function HCN2 variants in genetic epilepsy. *Human Mutation* 2018; 39 (2): 202-209. IF grezzo: 5.359; IF Ministeriale: 4.8.
- 8) Barresi Valeria, Lioni Simona, Raso Alessandro, Esposito Felice, Cannavò Salvatore, Angileri Filippo F. Pituitary atypical teratoid rhabdoid tumor in a patient with prolactinoma A unique description. *Neuropathology* 2018; 38 (3): 260-267. IF grezzo: 1.887; IF Ministeriale: 1.2.
- 9) Morana Giovanni, Alves Cesar Augusto, Tortora Domenico, Finlay Jonathan L., Severino Mariasavina, Nozza Paolo, Ravegnani Marcello, Pavanello Marco, Milanaccio Claudia, Maghnie Mohamad, Rossi Andrea, Garre' Maria Luisa. T2\*-based MR imaging (gradient echo or susceptibility-weighted imaging) in midline and off-midline intracranial germ cell tumors a pilot study. *Neuroradiology* 2018; 60 (1): 89-99. IF grezzo: 2.346; IF Ministeriale: 4.

- 10) Fiaschi Pietro, Cama Armando, Piatelli Gianluca, Moretti Paolo, Pavanello Marco. A Novel Skin and Fascia Opening for Subfascial Inserting of Intrathecal Baclofen Pump. *World Neurosurgery* 2018; 110: 244-248. IF grezzo: 1.924; IF Ministeriale: 4.
- 11) Falsaperla R., Vari M.S., Toldo I., Murgia A., Sartori S., Vecchi M., Suppiej A., Burlina A., Mastrangelo M., Leuzzi V., Marchiani V., De Liso P., Capovilla G., Striano Pasquale, Vitaliti G., *Pediatr* (On behalf of the Italian Society of Pediatric Neurology (SINP: Societa Italiana di Neurologia. Pyridoxine-dependent epilepsies: an observational study on clinical, diagnostic, therapeutic and prognostic features in a pediatric cohort. *Metabolic Brain Disease* 2018; 33 (1): 261-269. IF grezzo: 2.441; IF Ministeriale: 1.
- 12) Papa Filomena T., Mancardi Maria Margherita, Frullanti Elisa, Fallerini Chiara, Della Chiara Veronica, Zalba-Jadraque Laura, Baldassarri Margherita, Gamucci Alessandra, Mari Francesca, Veneselli Edvige, Renieri Alessandra. Personalized therapy in a GRIN1 mutated girl with intellectual disability and epilepsy. *Clinical Dysmorphology* 2018; 27 (1): 18-20. IF grezzo: 0.427; IF Ministeriale: 0.8.
- 13) Trucco Federica, Pedemonte Marina, Fiorillo Chiara, Tan H.-L., Carlucci A., Brisca Giacomo, Tacchetti Paola, Bruno Claudio, Minetti Carlo. Detection of early nocturnal hypoventilation in neuromuscular disorders. *Journal of International Medical Research* 2018; 46 (3): 1153-1161. IF grezzo: 1.023; IF Ministeriale: 1.
- 14) Greco M., Ferrara P., Farello G., Striano Pasquale, Verrotti A.. Electroclinical features of epilepsy associated with 1p36 deletion syndrome. A review. *Epilepsy Research* 2018; 139: 92-101. IF grezzo: 2.491; IF Ministeriale: 1.2.
- 15) Inuggi Alberto, Bassolino Michela, Tacchino Chiara, Pippo Valentina, Bergamaschi Valeria, Campus Claudio, De Franchis Valentina, Pozzo Thierry, Moretti Paolo. Ipsilesional functional recruitment within lower mu band in children with unilateral cerebral palsy, an event-related desynchronization study. *Experimental Brain Research* 2018; 236 (2): 517-527. IF grezzo: 1.806; IF Ministeriale: 1.
- 16) Anania Pasquale, Pacetti Mattia, Ravegnani Marcello, Pavanello Marco, Piatelli Gianluca, Consales Alessandro. Iatrogenic Pseudoaneurysm of Superficial Temporal Artery After Surgery for Scaphocephaly Case Report and Review of Literature. *World Neurosurgery* 2018; 111: 60-62. IF grezzo: 1.924; IF Ministeriale: 4.
- 17) McCormack M., Gui H., Ingason A., Speed D., Zara Federico, International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genetic variation in CFH predicts phenytoin-induced maculopapular exanthema in European-descent patients.. *Neurology* 2018; 90(4): e332-e341. IF grezzo: 8.055; IF Ministeriale: 3.6.
- 18) Meraviglia Viviana, Benzoni Patrizia, Landi Sara, Murano Carmen, Langione Marianna, Motta Benedetta M, Baratto Serena, Silipigni Rosamaria, Di Segni Marina, Pramstaller Peter P, DiFrancesco Dario, Gazzero Elisabetta, Barbuti Andrea, Rossini Alessandra. Generation of human induced pluripotent stem cells (EURACi001-A, EURACi002-A, EURACi003-A) from peripheral blood mononuclear cells of three patients carrying mutations in the CAV3 gene. *Stem Cell Research* 2018; 27: 25-29. IF grezzo: 3.902; IF Ministeriale: 3.6.
- 19) Iacomino Michele, Fiorillo Chiara, Torella Annalaura, Severino Mariasavina, Broda Paolo, Romano Catia, Falsaperla Raffaele, Pozzolini Giulia, Minetti Carlo, Striano Pasquale, Nigro Vincenzo, Zara Federico. Spinal motor neuron involvement in a patient with homozygous PRUNE mutation. *European Journal of Paediatric Neurology* 2018; 22 (3): 541-543. IF grezzo: 2.362; IF Ministeriale: 4.

- 20) Striano Pasquale, McMurray Rob, Santamarina Estevo, Falip M. Rufinamide for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome evidence from clinical trials and clinical practice. *Epileptic Disorders* 2018; 20 (1): 13-29. IF grezzo: 1.5; IF Ministeriale: 1.
- 21) Scala Marcello, Accogli Andrea, De Grandis Elisa, Allegri A., Bagowski C.P., Shoukier M., MAGHNIE Mohamad, Capra Valeria. A novel pathogenic MYH3 mutation in a child with Sheldon-Hall syndrome and vertebral fusions. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2018; 176 (3): 663-667. IF grezzo: 2.264; IF Ministeriale: 2.
- 22) Iapadre Giulia, Morana Giovanni, Vari Maria Stella, Pinto F., Lanteri Paola, Tessa A., Santorelli F.M., Striano Pasquale, Verrotti A. A novel homozygous MFN2 mutation associated with severe and atypical CMT2 phenotype. *European Journal of Paediatric Neurology* 2018; 22 (3): 563-567. IF grezzo: 2.362; IF Ministeriale: 4.
- 23) Matricardi S, Darra F, Spalice A, Basti C, Fontana E, Dalla Bernardina B, Elia M, Giordano L, Accorsi P, Cusmai R, De Liso P, Romeo A, Ragona F, Granata T, Concolino D, Carotenuto M, Pavone P, Pruna D, Striano Pasquale, Savasta S, Verrotti A. Electroclinical findings and long-term outcomes in epileptic patients with inv dup (15). *Acta Neurologica Scandinavica* 2018; 137 (6): 575-581. IF grezzo: 3.126; IF Ministeriale: 2.4.
- 24) Whelan C.D., Altmann A., Botia J.A., Jahanshad N., Hibar D.P., Absil J., Alhusaini S., Alvim M.K.M., Auvinen P., Bartolini E., Bergo F.P.G., Bernardes T., Blackmon K., Braga B., Caligiuri M.E., Calvo A., Carr S.J., Chen J., Chen S., Cherubini A., David P., Domin M., Foley S., França W., Haaker G., Isaev D., Keller S.S., Kotikalapudi R., Kowalczyk M.A., Kuzniecky R., Langner S., Lenge M., Leyden K.M., Liu M., Loi R.Q., Martin P., Mascalchi M., Morita M.E., Pariente J.C., Rodriguez-Cruces R., Rummel C., Saavalainen T., Semmelroch M.K., Severino Mariasavina, Tortora Domenico, Bernasconi A., Gambardella A., Guerrini R., Striano Pasquale, Thesen T.. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain* 2018; 141 (2): 391-408. IF grezzo: 10.848; IF Ministeriale: 8.678.
- 25) Dazzo Emanuela, Rehberg Kati, Michelucci Roberto, Passarelli Daniela, Boniver Clementina, Vianello Dri Valeria, Striano Pasquale, Striano Salvatore, Pasterkamp R. Jeroen, Nobile Carlo. Mutations in MICAL-1 cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Annals of Neurology* 2018; 83 (3): 483-493. IF grezzo: 10.25; IF Ministeriale: 6.15.
- 26) Stagnaro Michela, Pisciotta Livia, Gherzi Marcella, Di Rocco Maja, Gurrieri Fiorella, Parrini Elena, Prato Giulia, Veneselli Edvige, De Grandis Elisa. ATP1A3 spectrum disorders A video-documented history of 7 genetically confirmed early onset cases. *European Journal of Paediatric Neurology* 2018; 22 (2): 264-271. IF grezzo: 2.362; IF Ministeriale: 4.
- 27) Savarese M., Maggi L., Vihola A., Jonson P.H., Tasca G., Ruggiero L., Bello L., Magri F., Giugliano T., Torella A., Evila A., Di Fruscio G., Vanakker O., Gibertini S., Vercelli L., Ruggieri A., Antozzi C., Luque H., Janssens S., Pasanisi M.B., FIORILLO CHIARA, Raimondi M., Ergoli M., Politano L., Bruno C., Rubegni A., Pane M., Santorelli F.M., Minetti Carlo, Angelini C., De Bleecker J., Moggio M., Mongini T., Comi G.P., Santoro L., Mercuri E., Pegoraro E., Mora M., Hackman P., Udd B., Bruno Claudio, Nigro V.. Interpreting genetic variants in titin in patients with muscle disorders. *JAMA Neurology* 2018; 75 (5): 557-565. IF grezzo: 11.46; IF Ministeriale: 11.46.
- 28) Burro Francesca, Cama Armando, Lertora Vincenza, Veneselli Edvige, Rossetti Serena, Pezzuti Lina. Intellectual efficiency in children and adolescents with spina bifida

- myelomeningocele and shunted hydrocephalus. *Developmental Neuropsychology* 2018; 43 (3): 198-206. IF grezzo: 2.333; IF Ministeriale: 4.
- 29) Morana Giovanni, Tortora Domenico, Staglianò Serena, Nozza P., Mascelli Samantha, Severino Mariasavina, Piatelli Gianluca, Consales Alessandro, Lequin M., Garre' Maria Luisa, Rossi Andrea. Pediatric astrocytic tumor grading comparison between arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI perfusion. *Neuroradiology* 2018; 60 (4): 437-446. IF grezzo: 2.346; IF Ministeriale: 4.
- 30) Fattori F, FIORILLO CHIARA, Rodolico C, Tasca G, Verardo M, Bellacchio E, Pizzi S, Ciolfi A, Fagiolari G, Lupica A, Broda P., Pedemonte Marina, Moggio M., Bruno Claudio, Tartaglia M., Bertini E., D'Amico A.. Expanding the histopathological spectrum of CFL2-related myopathies. *Clinical Genetics* 2018; 93 (6): 1234-1239. IF grezzo: 3.512; IF Ministeriale: 4.
- 31) Catanzaro G., Besharat Z.M., Miele E., Chiacchiarini M., Po A., Carai A., Marras C.E., Antonelli M., Badiali M., Raso Alessandro, Mascelli Samantha, Schimpf D., Stichel D., Tartaglia M., Capper D., von Deimling A., Giangaspero F., Mastronuzzi A., Locatelli F., Ferretti E. The miR-139-5p regulates proliferation of supratentorial paediatric low-grade gliomas by targeting the PI3K/AKT/mTORC1 signalling. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2018; 44 (7): 687-706. IF grezzo: 6.059; IF Ministeriale: 4.8.
- 32) Raucci Umberto, Parisi Pasquale, Vanacore Nicola, Garone Giacomo, Bondone Claudia, Palmieri Antonella, Calistri Lucia, Suppiej Agnese, Falsaperla Raffaele, Capuano Alessandro, Ferro Valentina, Urbino Antonio Francesco, Tallone Ramona, Montemaggi Alessandra, Sartori Stefano, Pavone Piero, Mancardi Maria Margherita, Melani Federico, Ilvento Lucrezia, Pelizza Maria Federica, Reale Antonino. Acute hyperkinetic movement disorders in Italian paediatric emergency departments. *Archives of Disease in Childhood* 2018; 103 (8): 790-794. IF grezzo: 3.258; IF Ministeriale: 4.8.
- 33) Fiaschi Pietro, Badaloni Filippo, Cagetti Bernarda, Bruzzone Luca, Marucci Gianluca, Dellachà Anna, Pavanello Marco, Ganci Giuseppe, Padolecchia Riccardo, Valsania Valter. Disseminated Oligodendroglial-like Leptomeningeal Tumor in the Adult Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurgery* 2018; 114: 53-57. IF grezzo: 1.924; IF Ministeriale: 2.4.
- 34) Merk Daniel J., Ohli Jasmin, Merk Natalie D., Thatikonda Venu, Morrissy Sorana, Schoof Melanie, Schmid Susanne N., Harrison Luke, Filser Severin, Ahlfeld Julia, Erkek Serap, Raithatha Kaamini, Andreska Thomas, Weißhaar Marc, Launspach Michael, Neumann Julia E., Shakarami Mehdi, Plenker Dennis, Marra Marco A., Li Yisu, Mungall Andrew J., Moore Richard A., Ma Yussanne, Jones Steven J.M., Lutz Beat, Ertl-Wagner Birgit, Rossi Andrea, Wagener Rabea, Siebert Reiner, Jung Andreas, Eberhart Charles G., Lach Boleslaw, Sendtner Michael, Pfister Stefan M., Taylor Michael D., Chavez Lukas, Kool Marcel, Schüller Ulrich. Opposing Effects of CREBBP Mutations Govern the Phenotype of Rubinstein-Taybi Syndrome and Adult SHH Medulloblastoma. *Developmental Cell* 2018; 44 (6): 709-724, e1-e6. IF grezzo: 9.616; IF Ministeriale: 3.6.
- 35) Fruscione Floriana, Valente Pierluigi, Sterlini Bruno, Romei Alessandra, Baldassari Simona, Fadda Manuela, Prestigio Cosimo, Giansante Giorgia, Sartorelli Jacopo, Rossi Pia, Rubio Alicia, Gambardella Antonio, Nieus Thierry, Broccoli Vania, Fassio Anna, Baldelli Pietro, Corradi Anna, Zara Federico, Benfenati Fabio. PRRT2 controls neuronal excitability by negatively modulating Na<sup>+</sup> channel 1.2/1.6 activity. *BRAIN* 2018; 141 (4): 1000-1016. IF grezzo: 10.848; IF Ministeriale: 10.848.

- 36) Traverso Monica, Assereto Stefania, Baratto Serena, Iacomino Michele, Pedemonte Marina, Diana Maria Cristina, Ferretti Marta, Broda Paolo, Minetti Carlo, Gazzero Elisabetta, Madia Francesca, Bruno Claudio, Zara Federico, Fiorillo Chiara. Clinical and molecular consequences of exon 78 deletion in DMD gene. *Journal of Human Genetics* 2018; 63 (6): 761-764. IF grezzo: 2.942; IF Ministeriale: 4.
- 37) Belcastro Vincenzo, Striano Pasquale, Verrotti Alberto, Parisi Pasquale. The growing landscape of ictal epileptic headache. *Cephalalgia* 2018; 38 (13): 1988-1989. IF grezzo: 3.886; IF Ministeriale: 3.
- 38) Corsello Giovanni, Antona Vincenzo, Serra Gregorio, Zara Federico, Giambone Clara, Lagalla Luca, Piccione Maria, Piro Ettore. Clinical and molecular characterization of 112 single-center patients with Neurofibromatosis type 1. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44 (1): 45. IF grezzo: 1.776; IF Ministeriale: 2.4.
- 39) Pisciotto Livia, Capra Valeria, Accogli Andrea, Giacomini Thea, Prato Giulia, Tavares P., Pinto-Basto Jorge, morana giovanni, Mancardi Maria Margherita. Epileptic Encephalopathy in Adams-Oliver Syndrome Associated to a New DOCK6 Mutation A Peculiar Behavioral Phenotype. *Neuropediatrics* 2018; 49 (3): 217-221. IF grezzo: 1.605; IF Ministeriale: 2.
- 40) Al-Khalidi Rasha, Panicucci Chiara, Cox Paul, Chira Natalia, Ròg Justyna, Young Christopher N J, McGeehan Rhiannon E, Ambati Kameshwari, Ambati Jayakrishna, Zablocki Krzysztof, Gazzero Elisabetta, Arkle Stephen, Bruno Claudio, Gòrecki Dariusz C. Zidovudine ameliorates pathology in the mouse model of Duchenne muscular dystrophy via P2RX7 purinoceptor antagonism. *Acta Neuropathologica Communications* 2018; 6 (1): 27. IF grezzo: 5.414; IF Ministeriale: 3.6.
- 41) Brigo Francesco, Leo Antonio, Russo Emilio, Striano Pasquale, Belcastro Vincenzo. Intravenous carbamazepine for the treatment of epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018; 19 (7): 743-747. IF grezzo: 3.475; IF Ministeriale: 3.6.
- 42) Imperatore V., Pinto A.M., Gelli E., Trevisson E., Morbidoni V., Frullanti E., Hadjistilianou T., De Francesco S., Toti P., Gusson E., Roversi G., Accogli A., Capra Valeria, Mencarelli M.A., Renieri A., Ariani F. Parent-of-origin effect of hypomorphic pathogenic variants and somatic mosaicism impact on phenotypic expression of retinoblastoma. *European Journal of Human Genetics* 2018; 26 (7): 1026-1037. IF grezzo: 3.636; IF Ministeriale: 2.4.
- 43) Sansone V.A., Pane M., Messina S., Bruno C., D'Amico A., Albamonte E., Catteruccia M., Sframeli M., Pedemonte Marina, Vita G., Bertini E., Mercuri E., Leone D., de Sanctis R., Forcina N., Piastra M., Genovese O., Pedicelli A., Versaci A., Rulli I., Gitto E., Faraone C., La Foresta S., Macrì M., Colia G., Bonetti A.M., Carlesi A., Cutrera R., Chiarini M.B., Ferretti M., Garaventa A., Montobbio G., Gandolfo C., Iurilli V., Tacchetti P., Bobeica E., D'Agostino A., Pirola A., Lupone S., De Mattia E., Falcier E., Rao F., Casiraghi J., Salmin F., Grandi C., Fedeli F., Mancini L., Stoia P., Heinen M., Bruno Claudio, Cozzi VA 5-center experience with intrathecal administration of nusinersen in SMA1 in Italy letter to the editor of european journal of pediatric neurology regarding the manuscript "single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1" written by pechmann and colleagues". *European Journal of Paediatric Neurology* 2018; 22 (4): 729-731. IF grezzo: 2.362; IF Ministeriale: 2.
- 44) Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Pacetti Mattia, morana giovanni, Mancardi Maria Margherita, Capra Valeria, Cama Armando, Pavanello Marco, Rossi Andrea.

- Noninvasive assessment of hemodynamic stress distribution after indirect revascularization for pediatric Moyamoya vasculopathy. *American Journal of Neuroradiology* 2018; 39 (6): 1157-1163. IF grezzo: 3.653; IF Ministeriale: 6.
- 45) Falsaperla Raffaele, Vitaliti Giovanna, Collotta Ausilia Desiree, FIORILLO CHIARA, Pulvirenti Alfredo, Alaimo Salvatore, Romano Catia, Ruggieri Martino. Electrocardiographic Evaluation in Patients With Spinal Muscular Atrophy A Case-Control Study. *Journal of Child Neurology* 2018; 33 (7): 487-492. IF grezzo: 1.665; IF Ministeriale: 1.2.
- 46) Conte G., Righini A., Griffiths P.D., Rustico M., Lanna M., Mackie F.L., Pinelli L., Prefumo F., Persico N., Igra M.S., Parazzini C., Doneda C., Fichera A., Ambrosi C., Kilby M., Severino Mariasavina, Triulzi F., Rossi Andrea, Skipper N.. Brain-injured survivors of monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death: MR findings in a multicenter study. *Radiology* 2018; 288 (2): 582-590. IF grezzo: 7.469; IF Ministeriale: 3.6.
- 47) Morana Giovanni, Lanteri Paola, Tortora Domenico, Martinetti Carola, Garaventa Alberto. Spinal nerve roots contrast enhancement following anti-GD2 antibody therapy in neuroblastoma. *Neurology* 2018; 90 (19): 895-896. IF grezzo: 8.055; IF Ministeriale: 3.
- 48) Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Sedlacik Jan, Toselli Benedetta, Malova Mariya, Parodi Alessandro, Morana Giovanni, Fato Marco Massimo, Ramenghi Luca Antonio, Rossi Andrea. Quantitative susceptibility map analysis in preterm neonates with germinal matrix-intraventricular hemorrhage. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2018; 48 (5): 1199-1207. IF grezzo: 3.612; IF Ministeriale: 6.
- 49) Striano Pasquale, Iapadre Giulia, Vari Maria Stella, Verrotti Alberto. Multiorgan mitochondrial dysfunction is not a main feature of MFN2 mutations (Reply to CMT2 due to homozygous MFN2 variants is a multiorgan mitochondrial disorder). *European Journal of Paediatric Neurology* 2018; 22 (5): 892-893. IF grezzo: 2.362; IF Ministeriale: 2.
- 50) Ricotti R., Nardo T., Striano Pasquale, Stefanini M., Orioli D., Botta E.. Phenotypic variability in xeroderma pigmentosum group G An uncommon case with severe prenatal-onset Cockayne syndrome features. *Clinical Genetics* 2018; 94 (3-4): 386-388. IF grezzo: 3.512; IF Ministeriale: 2.
- 51) Striano Pasquale, Nobile Carlo. The genetic basis of juvenile myoclonic epilepsy. *Lancet Neurology* 2018; 17 (6): 493-495. IF grezzo: 27.144; IF Ministeriale: 13.572.
- 52) Choudhary Arabinda Kumar, Servaes Sabah, Slovis Thomas L., Palusci Vincent J., Hedlund Gary L., Narang Sandeep K., Moreno Anne, Dias Mark S., Christian Cindy W., Nelson Marvin D., Silvera V. Michelle, Palasis Susan, Raissaki Maria, Rossi Andrea, Offiah Amaka C. Consensus statement on abusive head trauma in infants and young children. *Pediatric Radiology* 2018; 48 (8): 1048-1065. IF grezzo: 1.826; IF Ministeriale: 2.4.
- 53) Scala Marcello, Fiaschi Pietro, Capra Valeria, garre' maria luisa, Tortora Domenico, Ravegnani Marcello, Pavanello Marco. When and why is surgical revascularization indicated for the treatment of moyamoya syndrome in patients with RASopathies? A systematic review of the literature and a single institute experience. *Childs Nervous System* 2018; 34 (7): 1311-1323. IF grezzo: 1.235; IF Ministeriale: 2.
- 54) Orlandi Azzurra, Paolino Maria Chiara, Striano Pasquale, Parisi Pasquale. Clinical reappraisal of the influence of drug-transporter polymorphisms in epilepsy. *Expert*



- Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2018; 14 (5): 505-512. IF grezzo: 3.151; IF Ministeriale: 2.4.
- 55) Savarese M., Torella A., Musumeci O., Angelini C., Astrea G., Bello L., Bruno C., Comi G.P., Di Fruscio G., Piluso G., Di Iorio G., Ergoli M., Esposito G., Fanin M., Farina O., Fiorillo Chiara, Garofalo A., Giugliano T., Magri F., Minetti Carlo, Moggio M., Passamano L., Pegoraro E., Picillo E., Sampaolo S., Santorelli F.M., Semplicini C., Udd B., Toscano A., Politano L., Bruno Claudio, Nigro V. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *Neuromuscular Disorders* 2018; 28 (7): 586-591. IF grezzo: 2.487; IF Ministeriale: 2.
- 56) Vincent Ajoy, Macrì Angelo, Tumber Anupreet, Koukas Nikolas, Ahonen Saija, Striano Pasquale, Minassian Berge. Ocular phenotype and electroretinogram abnormalities in Lafora disease A "window to the brain". *Neurology* 2018; 91 (3): 137-139. IF grezzo: 8.055; IF Ministeriale: 3.6.
- 57) Mazzocchetti Chiara, Striano Pasquale, Verrotti Alberto. How to select the appropriate pharmacotherapy for absence seizures in children. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018; 19 (10): 1045-1047. IF grezzo: 3.475; IF Ministeriale: 3.6.
- 58) Pane M., Coratti G., Brogna C., Mazzone E.S., Mayhew A., Fanelli L., Messina S., Amico A.D., Catteruccia M., Scutifero M., Frosini S., Lanzillotta Valentina, Colia G., Cavallaro F., Rolle E., De Sanctis R., Forcina N., Petillo R., Barp A., Gardani A., Pini A., Monaco G., Angelo M.G.D., Zanin R., Vita G.L., Bruno Claudio, Mongini T., Ricci F., Pegoraro E., Bello L., Berardinelli A., Battini R., Sansone V., Albamonte E., Baranello G., Bertini E., Politano L., Sormani M.P., Mercuri E. Upper limb function in Duchenne muscular dystrophy: 24 month longitudinal data. *PLoS One* 2018; 13 (6): e019922. IF grezzo: 2.766; IF Ministeriale: 4.8.
- 59) Brainstorm Consortium Gruppo, Anttila Verner, Bulik-Sullivan Brendan, Finucane Hilary K, Walters Raymond K, Bras Jose, Duncan Laramie, Escott-Price Valentina, Falcone Guido J, Gormley Padhraig, Malik Rainer, Patsopoulos Nikolaos A, Ripke Stephan, Wei Zhi, Yu Dongmei, Lee Phil H, Turley Patrick, Grenier-Boley Benjamin, Chouraki Vincent, Kamatani Yoichiro, Berr Claudine, Letenneur Luc, Hannequin Didier, Amouyel Philippe, Boland Anne, Deleuze Jean-François, Duron Emmanuelle, Vardarajan Badri N, Reitz Christiane, Goate Alison M, Huentelman Matthew J, Kamboh M Ilyas, Larson Eric B, Rogaeva Ekaterina, St George-Hyslop Peter, Hakonarson Hakon, Kukull Walter A, Farrer Lindsay A, Barnes Lisa L, Beach Thomas G, Demirci F Yesim, Head Elizabeth, Hulette Christine M, Jicha Gregory A, Kauwe John S K, Kaye Jeffrey A, Leverenz James B, Striano Pasquale, Zara Federico, Boncoraglio Giorgio, Battaglia Agatino. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018; 360 (6395): eaap8757. IF grezzo: 41.058; IF Ministeriale: 21.
- 60) EuroEPINOMICS RES Consortium Gruppo, Heyne Henrike O, Singh Tarjinder, Stamberger Hannah, Abou Jamra Rami, Caglayan Hande, Craiu Dana, De Jonghe Peter, Guerrini Renzo, Helbig Katherine L, Koeleman Bobby P C, Kosmicki Jack A, Linnankivi Tarja, May Patrick, Muhle Hiltrud, Muller Rikke S, Neubauer Bernd A, Palotie Aarno, Pendziwiat Manuela, Striano Pasquale, Tang Sha, Wu Sitao, Poduri Annapurna, Weber Yvonne G, Weckhuysen Sarah, Sisodiya Sanjay M, Daly Mark J, Helbig Ingo, Lal Dennis, Lemke Johannes R. De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy. *Nature Genetics* 2018; 50 (7): 1048-1053. IF grezzo: 27.125; IF Ministeriale: 13.563.

- 61) Orsini Alessandro, Morris Elizabeth, Thomas Saumya, Striano Pasquale, McShane M. Antony, Zaiwalla Zenobia, Anand Geetha. Should children over 12 years have an EEG after a single unprovoked epileptic seizure?. *Minerva Pediatrica* 2018; 70 (4): 409-411. IF grezzo: 0.947; IF Ministeriale: 0.5.
- 62) on behalf of the Italian EAP working Group Gruppo, Pane Marika, Palermo Concetta, Messina Sonia, Sansone Valeria A., Bruno Claudio, Catteruccia Michela, Sframeli Maria, Albamonte Emilio, Pedemonte Marina, D'Amico Adele, Brigati Giorgia, de Sanctis Roberto, Coratti Giorgia, Lucibello Simona, Bertini Enrico, Vita Giuseppe, Tiziano Francesco Danilo, Mercuri Eugenio. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults Preliminary results on motor function. *Neuromuscular Disorders* 2018; 28 (7): 582-585. IF grezzo: 2.487; IF Ministeriale: 1.2.
- 63) Severino Mariasavina, Giacomini Thea, Verrina Enrico, Prato Giulia, Rossi Andrea. Reversible cerebral vasoconstriction complicating cerebral atherosclerotic vascular disease in Schimke immuno-osseous dysplasia. *Neuroradiology* 2018; 60 (9): 885-888. IF grezzo: 2.346; IF Ministeriale: 2.
- 64) Garbarino Sergio, Scoditti Egeria, Lanteri Paola, Conte Luana, Magnavita Nicola, Toraldo Domenico M. Obstructive sleep apnea with or without excessive daytime sleepiness. Clinical and experimental data-driven phenotyping. *Frontiers in Neurology* 2018; 9: 505. IF grezzo: 3.508; IF Ministeriale: 3.6.
- 65) Pane M., Palermo C., Messina S., Sansone V.A., Bruno Claudio, Catteruccia M., Sframeli M., Albamonte E., Pedemonte Marina, D'Amico A., Brigati G., de Sanctis R., Coratti G., Lucibello S., Bertini E., Vita G., Danilo Tiziano F., Mercuri E., Italian EAP Working Group. An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. *Neurology* 2018; 91 (8): e696-e703. IF grezzo: 8.055; IF Ministeriale: 3.6.
- 66) Ghosh Shereen G., Becker Kerstin, Huang He, Dixon-Salazar Tracy, Chai Guoliang, Salpietro Vincenzo, Al-Gazali Lihadh, Waisfisz Quinten, Wang Haicui, Vaux Keith K., Stanley Valentina, Manole Andreea, Akpulat Ugur, Weiss Marjan M., Efthymiou Stephanie, Hanna Michael G., Minetti Carlo, Striano Pasquale, Pisciotta Livia, De Grandis Elisa, Altmüller Janine, Nürnberg Peter, Thiele Holger, Yis Uluc, Okur Tuncay Derya, Polat Ayse Ipek, Amiri Nafise, Doosti Mohammad, Karimani Ehsan Ghayoor, Toosi Mehran B., Haddad Gabriel, Karakaya Mert, Wirth Brunhilde, van Hagen Johanna M., Wolf Nicole I., Maroofian Reza, Houlden Henry, Cirak Sebahattin, Gleeson Joseph G. Biallelic Mutations in ADPRHL2, Encoding ADP-Ribosylhydrolase 3, Lead to a Degenerative Pediatric Stress-Induced Epileptic Ataxia Syndrome. *American Journal of Human Genetics* 2018; 103 (3): 431-439. IF grezzo: 8.855; IF Ministeriale: 6.
- 67) Verrotti A., Greco M., Varriale G., Tamborino A., Savasta S., Carotenuto M., Elia M., Operto F., Margari L., Belcastro V., Selicorni A., Freri E., Matricardi S., Granata T., Ragona F., Capovilla G., Spalice A., Coppola G., Striano Pasquale. Electroclinical features of epilepsy monosomy 1p36 syndrome and their implications. *Acta Neurologica Scandinavica* 2018; 138 (6): 523-530. IF grezzo: 3.126; IF Ministeriale: 4.
- 68) Dilena Robertino, DiFrancesco Jacopo C, Soldovieri Maria Virginia, Giacobbe Antonella, Ambrosino Paolo, Mosca Ilaria, Galli Maria Albina, Guez Sophie, Fumagalli Monica, Miceli Francesco, Cattaneo Dario, Darra Francesca, Gennaro Elena, Zara Federico, Striano Pasquale, Castellotti Barbara, Gellera Cinzia, Varesio Costanza, Veggiotti Pierangelo, Tagliatalata Maurizio. Early Treatment with Quinidine in 2 Patients with Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures (EIMFS) Due to Gain-

- of-Function KCNT1 Mutations Functional Studies, Clinical Responses, and Critical Issues for Personalized Therapy. *Neurotherapeutics* 2018; 15 (4): 1112-1126. IF grezzo: 5.719; IF Ministeriale: 4.8.
- 69) Parisi P., Belcastro V., Verrotti A., Striano Pasquale, Kasteleijn-Nolst Trenitè DGA. Ictal epileptic headache" and the revised International Headache Classification (ICHD-3) published in *Cephalalgia* 2018, vol. 38(1) 1-211: Not just a matter of definition!. *Epilepsy & Behavior* 2018; 87: 243-245. IF grezzo: 2.6; IF Ministeriale: 2.4.
- 70) EuroEPINOMICS CoGIE Consortium Gruppo, Jabbari Kamel, Bobbili Dheeraj R., Lal Dennis, Reinthaler Eva M., Schubert Julian, Wolking Stefan, Sinha Vishal, Motameny Susanne, Thiele Holger, Kawalia Amit, Altmüller Janine, Toliat Mohammad Reza, Kraaij Robert, van Rooij Jeroen, Uitterlinden AG., Arfan Ikram M., Zara Federico, Lehesjoki Anna Elina, Krause Roland, Zimprich Fritz, Sander Thomas, Neubauer Bernd A., May Patrick, Lerche Holger, Nürnberg Peter. Rare gene deletions in genetic generalized and Rolandic epilepsies. *PLoS One* 2018; 13 (8): e0202022. IF grezzo: 2.766; IF Ministeriale: 3.6.
- 71) Prior A., Anania P., Pacetti Mattia, Secci Francesca, Ravegnani M., Pavanello Marco, Piatelli Gianluca, Cama Armando, Consales Alessandro. Dermoid and Epidermoid Cysts of Scalp: Case Series of 234 Consecutive Patients. *World Neurosurgery* 2018; 120: 119-124. IF grezzo: 1.924; IF Ministeriale: 4.
- 72) Tambasco N., Paoletti F.P., Prato G., Mancardi Maria Margherita, Prontera P., Giordano L., Grosso S., Romeo A., Pinto F., Savasta S., Peruzzi C., Romoli M., Striano Pasquale, Verrotti A., Belcastro V., Network Societa Italiana Neurologia Pediatrica (SINP) Collaborative. Long-term follow-up in pediatric patients with paroxysmal hypothermia (Shapiro's syndrome). *European Journal of Paediatric Neurology* 2018; 22 (6): 1081-1086. IF grezzo: 2.362; IF Ministeriale: 2.4.
- 73) Cavallo Andrea, Romeo Luca, Ansuini Caterina, Podda Jessica, Battaglia Francesca, Veneselli Edvige, Pontil Massimiliano, Becchio Cristina. Prospective motor control obeys to idiosyncratic strategies in autism. *Scientific Reports* 2018; 8 (1): 13717. IF grezzo: 4.122; IF Ministeriale: 3.6.
- 74) Accogli A., Scala M., Calcagno A., Castello R., Torella A., Musacchia F., Allegri A., Mancardi Maria Margherita, Maghnie Mohamad, Severino Mariasavina, Nigro V., Capra Valeria. Novel CNS malformations and skeletal anomalies in a patient with Beaulieu-boycott-Innes syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2018; 176 (12): 2835-2840. IF grezzo: 2.264; IF Ministeriale: 2.
- 75) Astrea G., Romano A., Angelini C., Antozzi C.G., Barresi R., Battini R., Battisti C., Bertini E., Bruno C., Cassandrini D., Fanin M., Fattori F., Fiorillo Chiara, Guerrini R., Maggi L., Mercuri E., Morani F., Mora M., Moro F., Pezzini I., Picillo E., Pinelli M., Politano L., Rubegni A., Sanseverino W., Savarese M., Striano Pasquale, Torella A., Trevisan C.P., Trovato R., Zaraieva I., Muntoni F., Nigro V., D'Amico A., Bruno Claudio, Santorelli F.M.. Broad phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in GMPPB-related dystroglycanopathies: An Italian cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13 (1): 170. IF grezzo: 3.607; IF Ministeriale: 3.2.
- 76) Helbig Ingo, Riggs Erin Rooney, Barry Carrie Anne, Klein Karl Martin, Dymont David, Thaxton Courtney, Sadikovic Bekim, Sands Tristan T., Wagnon Jacy L., Liaquat Khalida, Cilio Maria Roberta, Mirzaa Ghayda, Park Kristen, Axeen Erika, Butler Elizabeth, Bardakjian Tanya M., Striano Pasquale, Poduri Annapurna, Siegert Rebecca K., Grant Andrew R., Helbig Katherine L., Mefford Heather C. The ClinGen Epilepsy Gene

- Curation Expert Panel-Bridging the divide between clinical domain knowledge and formal gene curation criteria. *Human Mutation* 2018; 39 (11): 1476-1484. IF grezzo: 5.359; IF Ministeriale: 3.6.
- 77) Giugliano T., Savarese M., Garofalo A., Picillo E., Fiorillo Chiara, D'amico A., Maggi L., Ruggiero L., Vercelli L., Magri F., Fattori F., Torella A., Ergoli M., Rubegni A., Fanin M., Musumeci O., De Bleecker J., Peverelli L., Moggio M., Mercuri E., Toscano A., Mora M., Santoro L., Mongini T., Bertini E., Bruno Claudio, Minetti Carlo, Comi G.P., Santorelli F.M., Angelini C., Politano L., Piluso G., Nigro V. Copy number variants account for a tiny fraction of undiagnosed myopathic patients. *Genes* 2018; 9 (11): E524. IF grezzo: 3.191; IF Ministeriale: 4.
- 78) Fiorillo Chiara, D'Apice MR., Trucco F., Murdocca M., Spitalieri P., Assereto Stefania, Baratto Serena, Morcaldi G., Minetti Carlo, Sangiuolo F., Novelli G. Characterization of MDPL Fibroblasts Carrying the Recurrent p.Ser605del Mutation in POLD1 Gene. *DNA and Cell Biology* 2018; 37 (12): 1061-1067. IF grezzo: 2.634; IF Ministeriale: 4.
- 79) Verrotti A., Striano Pasquale, Iapadre G., Zagaroli L., Bonanni P., Coppola G., Elia M., Mecarelli O., Franzoni E., Liso P.D., Vigevano F., Curatolo P.. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure-European Journal of Epilepsy* 2018; 63: 17-25. IF grezzo: 2.839; IF Ministeriale: 2.4.
- 80) Zagaglia Sara, Selch Christina, Nisevic Jelena Radic, Mei Davide, Michalak Zuzanna, Hernandez-Hernandez Laura, Krithika S, Vezyroglou Katharina, Varadkar Sophia M, Pepler Alexander, Biskup Saskia, Leão Miguel Gärtner Jutta, Merckenschlager Andreas, Jaksch Michaela, Muller Rikke S, Gardella Elena, Kristiansen Britta Schlott, Hansen Lars K, Vari Maria Stella, Helbig Katherine L, Desai Sonal, Smith-Hicks Constance L, Hino-Fukuyo Naomi, Talvik Tiina, Laugesaar Rael, Ilves Pilvi, Öunap Katrin, Körber Ingrid, Hartlieb Till, Kudernatsch Manfred, Winkler Peter, Schimmel Mareike, Hasse Anette, Knuf Markus, Heinemeyer Jan, Makowski Christine, Ghedia Sondhya, Subramanian Gopinath M, Striano Pasquale, Thomas Rhys H, Micallef Caroline, Thom Maria, Werring David J, Kluger Gerhard Josef, Cross J Helen, Guerrini Renzo, Balestrini Simona, Sisodiya Sanjay M. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations Expanding the spectrum of disease. *Neurology* 2018; 91 (22): e2078-e2088. IF grezzo: 8.055; IF Ministeriale: 3.6.
- 81) Undiagnosed Diseases Network Gruppo, Shashi Vandana, Magiera Maria M, Klein Dennis, Zaki Maha, Schoch Kelly, Rudnik-Schöneborn Sabine, Norman Andrew, Lopes Abath Neto Osorio, Dusl Marina, Yuan Xidi, Bartesaghi Luca, De Marco Patrizia, Alfares Ahmed A, Marom Ronit, Arold Stefan T, Guzmàn-Vega Francisco J, Pena Loren Dm, Smith Edward C, Steinlin Maja, Babiker Mohamed Oe, Mohassel Payam, Foley A Reghan, Donkervoort Sandra, Kaur Rupleen, Ghosh Partha S, Stanley Valentina, Musaev Damir, Nava Caroline, Mignot Cyril, Keren Boris, Scala Marcello, Tassano Elisa, Picco Paolo Pietro, Doneda Paola, FIORILLO CHIARA, Issa Mahmoud Y, Alassiri Ali, Alahmad Ahmed, Gerard Amanda, Liu Pengfei, Yang Yaping, Ertl-Wagner Birgit, Kranz Peter G, Wentzensen Ingrid M, Stucka Rolf, Stong Nicholas, Allen Andrew S, Goldstein David B, Schoser Benedikt, Capra Valeria. Loss of tubulin deglutamylase CCP1 causes infantile-onset neurodegeneration. *EMBO Journal* 2018; 37 (23): e100540. IF grezzo: 10.557; IF Ministeriale: 10.557.
- 82) Trivisano M., Pietrafusa N., Terracciano A., Marini C., Mei D., Darra F., Accorsi P., Battaglia D., Caffi L., Canevini M.P., Cappelletti S., Cesaroni E., de Palma L., Costa P., Cusmai R., Giordano L., Ferrari A., Freri E., Fusco L., Granata T., Martino T.,

- Mastrangelo M., Bova S.M., Parmeggiani L., Ragona F., Sicca F., Striano Pasquale, Specchio L.M., Tondo I., Zambrelli E., Zamponi N., Zanus C., Boniver C., Vecchi M., Avolio C., Dalla Bernardina B., Bertini E., Guerrini R., Vigevano F., Specchio N. Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia* 2018; 59 (12): 2260-2271. IF grezzo: 5.067; IF Ministeriale: 3.6.
- 83) Brigo F., Striano Pasquale, Balagura G., Belcastro V.. Emerging drugs for the treatment of Dravet syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2018; 23 (4): 261-269. IF grezzo: 3.579; IF Ministeriale: 3.6.
- 84) Staglianò Serena, D'Arco Felice, Tan Ai Peng, Jeelani Owase, Morana Giovanni, Mankad Kshitij. Haemostatic material (Surgicel®) mimicking residual tumour: magnetic resonance imaging findings in operated pediatric neuro-oncology cases. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 2018; 8 (9): 971-978. IF grezzo: 2.231; IF Ministeriale: 2.
- 85) Striano Pasquale, Zara Federico, International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies.. *Nature Communications* 2018; 9(1): 5269. IF grezzo: 12.353; IF Ministeriale: 9.882.
- 86) d'Amore A., Tessa A., Casali C., Dotti M.T., Filla A., Silvestri G., Antenora A., Astrea G., Barghigiani M., Battini R., Battisti C., Bruno I., Cereda C., Dato C., Di Iorio G., Donadio V., Felicori M., Fini N., Fiorillo Chiara, Gallone S., Gemignani F., Gigli G.L., Graziano C. Next Generation Molecular Diagnosis of Hereditary Spastic Paraplegias: An Italian Cross-Sectional Study. *Frontiers in Neurology* 2018; 9: 981. IF grezzo: 3.508; IF Ministeriale: 3.6.

## Linea di ricerca 6

### Progetti Eranet e Ministero affari esteri e Progetti di rete

---

#### Coordinatori

Professor Minetti Carlo, Dottor Zara Federico, Dottor Rossi Andrea, Professor Ravelli Angelo

#### Descrizione del progetto

La linea di ricerca “Progetti Eranet, Ministero affari esteri e Progetti di rete” raggruppa progetti che hanno l’obiettivo di sviluppare metodologie diagnostiche attraverso un apporto multidisciplinare su specifiche tematiche. In particolare la linea di ricerca si propone di: -favorire la collaborazione fra gli stati membri con l’obiettivo di migliorare la sinergia tra programmi nazionali e il programma quadro comunitario (ERANET), -creare network di ricerca per stimolare la collaborazione tra gli fra gli IRCCS Italiani (RETI-IRCCS), -favorire la cooperazione Internazionale attraverso il MAECI. La linea comprende i seguenti progetti: 1. ERANET NEURON, che nasce con lo scopo di supportare la ricerca di base, clinica e traslazionale volta alla comprensione delle patologie dell’area delle Neuroscienze; 2. Rete IRCCS Pediatrica IDEA “Rete Italiana Salute dell’Età Evolutiva”, che è di fondamentale importanza per lo sviluppo delle attività di ricerca scientifica sui temi dell’età evolutiva; permetterà di sviluppare azioni comuni sia nel campo scientifico che in quello dell’educazione, sensibilizzazione e comunicazione sul tema della crescita e della salute dei bambini; 3. Rete IRCCS delle Neuroscienze e della Riabilitazione, che nasce dall’esigenza di armonizzare i protocolli di risonanza magnetica in modo da ottenere dati confrontabili e condivisi per acquisire grandi campioni di dati (“BIG-DATA”), che permetteranno in un futuro prossimo di arrivare ad un nuovo concetto di diagnostica basato sulla precisione e personalizzazione; 4. Programma di cooperazione scientifica e tecnologica fra Italia e India promosso da MAECI nel campo delle malattie auto-infiammatorie.

#### Obiettivi

1. Caratterizzazione funzionale approfondita dei meccanismi patogenetici alla base di disturbi neurologici causati da mutazioni nei geni STXBP1, STX1B e PRRT2;
2. Approfondimento delle basi genetiche delle Encefalopatie Epilettiche (EE);
3. Finalizzazione delle attività di ottimizzazione, armonizzazione e condivisione di protocolli di imaging avanzato di RM; completamento delle procedure di raccolta dati, dall’acquisizione ai parametri clinici, neuropsicologici e biologici per analisi computerizzate con tecniche “BIG DATA”;
4. Diagnosi di forme monogeniche di lupus eritematoso.

## Attività 2018

---

### **U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia**

*Direttore: Professor Angelo Ravelli*

*“MAECI- Italia India- 2017- Cause genetiche di lupus eritematoso sistemico ad esordio precoce in India e Italia”*

#### **Obiettivi**

Identificazione e diagnosi di forme monogeniche di lupus eritematoso.

#### **Descrizione**

Il lupus eritematoso sistemico (SLE) è una malattia autoimmune multisistemica caratterizzata dall'infiammazione intermittente e diffusa dei tessuti connettivi e dei vasi sanguigni. L'eziopatogenesi del lupus non è stata ancora chiarita, la malattia è multifattoriale e sia fattori genetici che ambientali ne influenzano lo sviluppo. Obiettivo del progetto sarà la diagnosi di forme monogeniche di lupus eritematoso. I pazienti saranno selezionati in base alla presentazione clinica (esordio precoce di malattia) e alla presenza di una firma interferonica nel sangue periferico. I pazienti così selezionati saranno analizzati tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS) per la presenza di mutazioni nei geni conosciuti come responsabili della malattia. Come già osservato nel caso dell'IL1- $\beta$  e di altre malattie autoinfiammatorie genetiche, riteniamo che la conoscenza del difetto responsabile della patologia consentirà lo sviluppo di terapie mirate più efficace.

#### **Collaborazioni Esterne**

Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

#### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Gli obiettivi fissati per il secondo anno erano rappresentati dall'estrazione dell'RNA dai campioni di sangue intero dei pazienti e la preparazione di cDNA per l'esecuzione della Real Time PCR per l'analisi della firma interferonica, il sequenziamento di nuova generazione con un pannello contenente i geni legati a casi di lupus monogenico e l'analisi dei dati genetici e molecolari. Il centro clinico italiano ha screenato un totale di 96 pazienti per la presenza di una firma interferonica su sangue periferico. In base al risultato del test sono stati avviati all'analisi genetica 15 pazienti con sospetto di lupus monogenico. Sono state identificate due mutazioni patogeniche.

Il centro indiano ha proseguito con lo screening dei pazienti tramite funzionalità del complemento effettuata in 47 pazienti di cui 20 LES ad esordio precoce (<8 anni). Alla successiva analisi genetica sono stati riscontrati 3 pazienti con mutazione del gene del complemento C1QA.

Il centro italiano ha sviluppato un kit contenente i reagenti (primer e probe) liofilizzati. Questo permetterà tre miglioramenti per il progetto: 1) la possibilità di condividere facilmente il test anche con paesi in cui la spedizione di materiale in ghiaccio secco non è di facile organizzazione (India) 2) la riduzione del costo del test del 15-20%, 3) l'aumento della riproducibilità, essendo i reagenti già predistribuiti automaticamente, riducendo quindi l'errore umano.

---

## **U.O.C. Neuroriologia**

*Direttore: Dottor Andrea Rossi*

*“Reti IRCCS- Rete IRCCS delle Neuroscienze e della Riabilitazione. “Sviluppo e implementazione di protocolli di diagnostica avanzata e teleneuroriabilitazione nelle patologie neurologiche”*

### **Obiettivi**

- Finalizzazione delle attività di ottimizzazione, armonizzazione e condivisione di protocolli di imaging avanzato di RM, al fine di costituire un gruppo normativo di soggetti sani (stratificato per età) da confrontare, a gruppi di pazienti in studi pilota con decadimento cognitivo e con disabilità intellettiva in età pediatrica. Questo costituirà pertanto la base per identificare parametri quantitativi di valore sia diagnostico che prognostico. Un'attenta indagine della qualità delle immagini degli scanner, misure intra-scanner e inter-scanner, sono fondamentali nella progettazione, nell'analisi statistica e nell'interpretazione dei risultati.
- Completamento delle procedure di raccolta dati, dall'acquisizione ai parametri clinici, neuropsicologici e biologici per interfacciarsi con un sistema BIG DATA, passaggio assolutamente necessario per ambire in futuro ad avere un salto in avanti nell'uso delle neuroimmagini quantitative per la gestione clinica del singolo soggetto.
- Raccolta di dati di pazienti con la prospettiva di creare dei database che integrino informazioni cliniche e radiologiche (big data). L'applicazione di tecniche di machine learning potrà permettere di identificare pattern nascosti all'interno dei dati al fine di aumentare il poter diagnostico.

### **Descrizione**

La risonanza magnetica (RM) può consentire l'identificazione di biomarcatori predittivi dello sviluppo delle malattie neurologiche, prima della fase conclamata. Per questo il ruolo delle tecniche di neuroimaging è fondamentale nella ricerca clinica e preclinica. L'armonizzazione e la condivisione di dati RM nell'ambito di studi multicentrici è un approccio efficace per la numerosità dei soggetti e la confrontabilità e quindi la significatività dei dati. Tali studi consentono l'acquisizione di grandi campioni di dati ("BIG-DATA") che permetteranno in un futuro prossimo di arrivare ad un uso delle neuroimmagini quantitative per una medicina di singolo soggetto.

In età evolutiva, la RM ha contribuito notevolmente alla definizione dei quadri malformativi/lesionali che si possono associare alla disabilità intellettiva; tuttavia rimane elevata la percentuale di soggetti che, a fronte di quadri clinici di compromissione cognitiva di grado anche moderato/severo, presentano quadri di imaging sostanzialmente normali o con minimi dismorfismi qualitativi, in particolare a carico della linea mediana (commisura telencefaliche, tronco encefalico, verme cerebellare) o asimmetrie della girazione (disgirie). Dal punto di vista metodologico, oltre ai tradizionali sistemi di calcolo delle volumetrie cerebrali, degli spessori corticali e della girazione, recentemente alcuni gruppi partecipanti alla rete hanno messo a punto sistemi specifici di quantificazione automatica degli aspetti malformativi cerebrali (in particolare del corpo calloso e della corteccia) già testati e validati su popolazioni pediatriche. Tali sistemi potranno essere adattati ed utilizzati anche nel contesto di questo progetto al fine di ottenere misure utili alla caratterizzazione del dismorfismo cerebrale.



**Collaborazioni Interne**

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, U.O.C. Neurochirurgia, U.O.C. Genetica Medica

**Collaborazioni Esterne**

Besta, MI - Fatebenefratelli, BS - San Raffaele, MI - Mario Negri, MI - Ca' Granda, MI - Auxologico, MI - Humanitas, MI - San Matteo, PV - Mondino, PV - Maugeri, PV - Medea, Bosisio Parini - San Camillo, VE - Ist. Scienze Neurol, BO - Stella Maris, Calambrone, PI - Santa Lucia, RM - GB Bietti, RM - San Raffaele Pisana, RM - SDN S.p.A., NA - Oasi, Troina - Bonino Pulejo, ME - Bambino Gesù, RM Neuromed, Pozzilli - S.ta Maria Nascente Don Gnocchi, MI- IRCCS Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani (INMI)- IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Si è effettuato un processo di armonizzazione delle sequenze di RM tra i vari centri partecipanti alla rete, principalmente rivolto alla standardizzazione delle sequenze T1 tridimensionali ma esteso anche a una più ampia categoria che comprenda sequenze di imaging avanzato di tipo funzionale e microstrutturale. In particolare, si è lavorato alla ottimizzazione e armonizzazione delle sequenze di rsfMRI, DWI, multi-gradient-echo QSM, ASL.

E' stato inoltre messo a punto un protocollo avanzato condiviso, dovrà include un minimo di sequenze qualitative cliniche, una strutturale 3DT1 e una rsfMRI funzionale. A queste tecniche si aggiunge un protocollo extra per analisi di microstruttura con sequenze di DWI, per la valutazione dell'accumulo di sostanze paramagnetiche con sequenze multi-gradient-echo (QSM) e per l'analisi di perfusione con ASL. Si sono inoltre acquisiti dati sui fantocci per consentire il monitoraggio delle macchine. Questo protocollo combinato è stato installato in tutti i centri partecipanti per essere applicato a tutti i casi di demenza e casi definiti di disabilità intellettiva in età evolutiva.

***U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze***

*Direttore: Dottor Federico Zara*

*“ERANET- NEURON- JTC2017- Mechanisms of neuropsychiatric genetic diseases of the SNARE complex: towards therapeutic intervention”*

**Obiettivi**

Gli obiettivi principali del progetto multicentrico sono rappresentati:

- 1) dalla caratterizzazione funzionale approfondita dei meccanismi patogenetici alla base di disturbi neurologici causati da mutazioni nei geni STXBP1, STX1B e PRRT2, costituenti il complesso proteico pre-sinaptico SNARE;
- 2) dall'identificazione di molecole capaci di correggere il difetto presinaptico alla base dei disturbi genetici causati da mutazioni nei geni STXBP1, STX1B e PRRT2.

**Descrizione**

Il nostro Istituto sarà coinvolto nello screening ad alta processività (HTS) di molecole in grado di attivare il promotore dei suddetti geni e aumentare il livello di proteina. A tal fine verranno prodotte linee cellulari esprimenti la proteina Luciferasi sotto il promotore specifico di ciascuno dei tre geni. Tali linee verranno poi testate con librerie di composti chimici per identificare molecole in grado di aumentare l'attività della luciferase. I composti candidate verranno poi ulteriormente studiati per valutare la capacità di

aumentare il livello di espressione endogena dell'RNA dei geni in linee cellulari di neuroblastoma ed in neuroni umani.

Il progetto si sviluppa attraverso il seguente piano sperimentale:

1. Identificazione delle sequenze promotrici
2. Sviluppo di costrutti contenenti sequenze promotrici candidate in vettori di espressione
3. Individuazione delle linee cellulari idonee
4. Esecuzione del saggio della Luciferasi e screening HTS
5. Validazione dei composti identificati mediante HTS

#### **Collaborazioni Interne**

U.O.C. Genetica Medica

#### **Collaborazioni Esterne**

Università di Genova, Istituto Italiano di Tecnologia, Università di Amsterdam, Università di Tubingen.

### **RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

Allo stato attuale abbiamo raggiunto i seguenti risultati:

- 1) Identificazione delle sequenze promotrici dei geni STXBP1, STX1B e PRRT2.
- 2) Sviluppo dei costrutti contenenti le sequenze promotrici in vettori di espressione eucariotici con luciferasi (pEZX-pGO2).
- 3) Individuazione della linea cellulare umana di neuroblastoma SH-SY5Y quale linea idonea all'esecuzione del test di luciferasi.
- 4) Abbiamo eseguito il saggio HTS per il costrutto contenente il promotore di STXBP1 e identificato 4 composti attivatori candidati.

---

### ***U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze***

*Direttore: Dottor Federico Zara*

*Reti-IRCCS- Rete Pediatrica "Rete Italiana Salute dell'Età Evolutiva (IDEA)"*

#### **Obiettivi**

La rete IDEA si prefigge pertanto di costituire un progetto che contribuisca da una parte all'approfondimento delle basi genetiche delle Encefalopatie Epilettriche (EE) attraverso l'analisi WES di una coorte selezionata di pazienti con EE. Il progetto si prefigge i seguenti obiettivi specifici:

**Obiettivo 1:** reclutamento dei pazienti con encefalopatie epilettriche ed epilessia.

La rete idea selezionerà 200 pazienti con ee per l'analisi wes e 400 casi aggiuntivi con epilessia non lesionale per dettagliati studi di correlazione fenotipo-genotipo.

**Obiettivo 2:** Sequenziamento dell'esoma (WES) in 200 pazienti con encefalopatia epilettrica per l'identificazione di nuovi geni-malattia per l'identificazione di mutazioni patogenetiche di tipo de novo, recessivo e x-linked.

**Obiettivo 3:** Screening di geni candidati in 400 pazienti con epilessia e correlazioni genotipo-fenotipo.

Il ruolo patogenetico dei geni che emergeranno dalle analisi precedenti verranno approfonditi in una coorte di pazienti con varie forme di epilessia attraverso screening mutazionale mirato.

**Descrizione**

Le EE sono un gruppo numeroso di patologie genetiche rare caratterizzate da eterogeneità genetica e allelica. Mutazioni in ciascuno dei geni ad oggi identificati sono responsabili di un numero ridotto di casi. Lo studio delle basi genetiche di queste forme è pertanto affrontabile solamente all'interno di iniziative multicentriche in cui siano presenti molteplici professionalità che includono neurologici pediatri, neuropsichiatri infantili, neuroradiologi, genetisti per il reclutamento di un'ampia casistica selezionata e l'esecuzione di analisi genetiche di ultima generazione. Gli Istituti afferenti alla Rete IDEA sono centri di riferimento nazionale per lo studio delle epilessie infantili e annoverano facilities cliniche, strumentali e di laboratorio per la conduzione ottimale dello studio. Il progetto verrà condotto operativamente da tre team di ricerca partecipato da ciascun centro della rete IDEA e supervisionato da un coordinatore: il Board clinico per la selezione dei casi; il "Sequencing Core" per l'armonizzazione delle procedure sperimentali di sequenziamento (pannelli diagnostici multigenici e WES) ed il Team bioinformatico per l'analisi dei dati genomici e le rielaborazioni statistiche. Il progetto verrà monitorato attraverso 3 meeting plenari e video-conferenze a scadenza mensile dei team di ricerca. In futuro attraverso la rete IDEA sarà possibile estendere ad altri Istituti e Ospedali la piattaforma per la gestione dei dati genomici e il registro delle encefalopatie epilettiche su base genetica. Lo studio inoltre sarà aperto alle interazioni scientifiche con iniziative Internazionali sulle genetica delle Epilessie a cui diversi centri delle Rete stanno attivamente collaborando quali Euroepinomics, Epi25K, RDConnect.

**Collaborazioni Interne**

UOC Neuropsichiatria Infantile, UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, UOC Neurochirurgia

**Collaborazioni Esterne**

Ospedale Pediatrico Bambin Gesù–Roma, Istituto Neurologico C.Besta-Milano IRCCS Burlo Garofolo –Trieste, IRCCS Associazione Oasi Maria SS. –Troina, IRCCS Fondazione Stella Maris–Pisa, IRCCS Eugenio Medea -Bosisio Parini

**RISULTATI E PRODOTTI CONSEGUITI**

In relazione al piano sperimentale il nostro Istituto ha eseguito il sequenziamento dell'esoma in 25 triadi (Probando EE + genitori) per l'identificazione di nuovi geni coinvolti nelle Encefalopatie Epilettiche. In parallelo gli altri Istituto del progetto IDEA hanno sequenziato altrettanti triadi per una coorte totale di famiglie sequenziate pari a 175 famiglie. Sono state inoltre reclutati 400 pazienti con epilessia per lo screening di geni candidati.

Lo studio ha messo in evidenza nuove mutazioni de novo in nuovi geni attualmente in fase di analisi funzionale per l'individuazione dei meccanismi patogenetici. Tali geni sono stati analizzati nella popolazione di 400 casi di epilessia con l'individuazione di ulteriori mutazioni candidate.

E' stato infine costituito un database di genotipi per l'analisi congiunta dei casi.

---

---

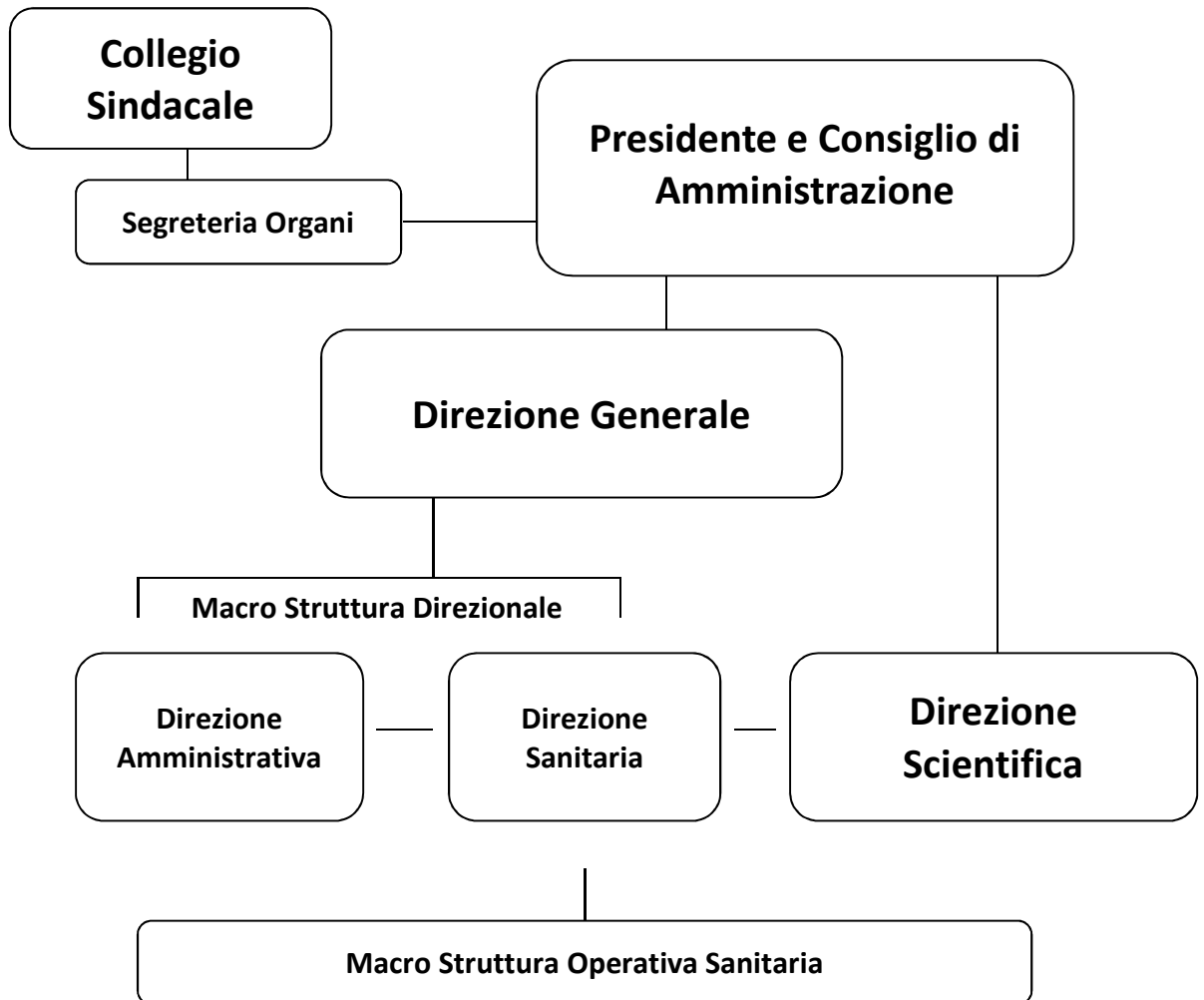
**Elenco pubblicazioni scientifiche anno 2018**

---

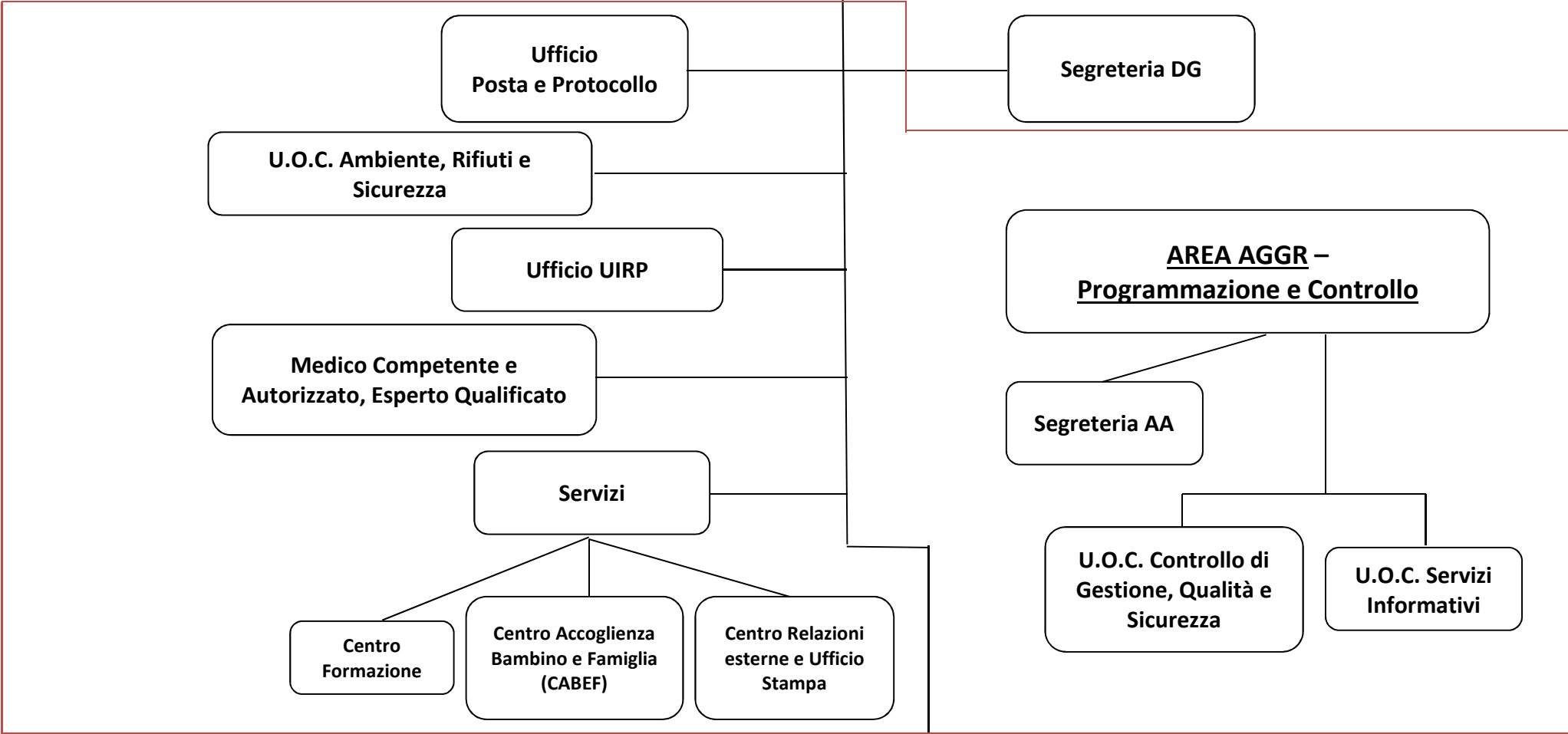
- 1) Volpi Stefano, Tsui Jessica, Mariani Marcello, Pastorino Claudia, Caorsi Roberta, Sacco Oliviero, Ravelli Angelo, Shum Anthony K., Gattorno Marco, Picco Paolo Pietro. Type I interferon pathway activation in COPA syndrome. *Clinical Immunology* 2018; 187: 33-36. IF grezzo: 3.557; IF Ministeriale: 4.
- 2) PRINTO and PRCSG Investigators Gruppo, Holland Michael J, Beresford Michael W, Feldman Brian M, Huggins Jennifer, Norambuena Ximena, Silva Clovis A, Susic Gordana, Sztajnbok Flavio, Uziel Yosef, Appenzeller Simone, Ardoin Stacy P, Avcin Tadej, Flores Francisco, Goilav Beatrice, Khubchandani Raju, Klein-Gitelman Marissa, Levy Deborah, Ravelli Angelo, Wenderfer Scott E, Ying Jun, Ruperto Nicolino, Brunner H.I.. Measuring Disease Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2018; 70 (11): 1621-1629. IF grezzo: 4.149; IF Ministeriale: 3.6.
- 3) Severino Mariasavina, Lualdi Susanna, Fiorillo Chiara, Striano Pasquale, De Toni Teresa, Peluso Silvio, De Michele Giuseppe, Rossi Andrea, Filocamo Mirella, Bruno Claudio. Unusual white matter involvement in EAST syndrome associated with novel KCNJ10 mutations. *Journal of Neurology* 2018; 265 (6): 1419-1425. IF grezzo: 3.783; IF Ministeriale: 6.
- 4) Prior Alessandro, Severino Mariasavina, Rossi Andrea, Pavanello Marco, Piatelli Gianluca, Consales Alessandro. Acute Communicating Hydrocephalus as Spinal Cord Surgery Complication in Patient with Lumbar Lipomyelocele. *World Neurosurgery* 2018; 115: 468-472; e1-e2. IF grezzo: 1.924; IF Ministeriale: 4.
- 5) the PRCSG and PRINTO Investigators Gruppo, Brunner Hermine I., Holland Michael, Beresford Michael W., Ardoin Stacy P., Appenzeller Simone, Silva Clovis A., Flores Francisco, Goilav Beatrice, Wenderfer Scott E., Levy Deborah M., Ravelli Angelo, Khunchandani Raju, Avcin Tadej, Klein-Gitelman Marisa S., Feldman Brian M., Ruperto Nicolino, Ying Jun. American College of Rheumatology Provisional Criteria for Global Flares in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2018; 70 (6): 813-822. IF grezzo: 4.149; IF Ministeriale: 3.6.
- 6) Orsini A., Bonuccelli A., Striano Pasquale, Azzara A., Costagliola G., Consolini R., Peroni D. G., Valetto A., Bertini V. Generalized epilepsy and mild intellectual disability associated with 13q34 deletion A potential role for SOX1 and ARHGEF7. *SEIZURE-European Journal of Epilepsy* 2018; 59: 38-40. IF grezzo: 2.839; IF Ministeriale: 2.4.
- 7) Kirat N., De Cauwer H., Ceulemans B., Vanneste D., Rossi Andrea. Influenza-associated encephalopathy with extensive reversible restricted diffusion within the white matter. *Acta Neurologica Belgica* 2018; 118 (4): 553-555. IF grezzo: 2.072; IF Ministeriale: 1.
- 8) Preite Silvia, Cannons Jennifer L., Radtke Andrea J., Vujkovic-Cvijin Ivan, Gomez-Rodriguez Julio, Volpi Stefano, Huang Bonnie, Cheng Jun, Collins Nicholas, Reilley Julie, Handon Robin, Dobbs Kerry, Huq Lutfi, Raman Indu, Zhu Chengsong, Li Quan Zhen, Li Ming O., Pittaluga Stefania, Uzel Gulbu, Notarangelo Luigi D., Belkaid Yasmine, Germain Ronald N., Schwartzberg Pamela L.. Hyperactivated PI3Kdelta promotes self and commensal reactivity at the expense of optimal humoral immunity. *Nature Immunology* 2018; 19 (9): 986-1000. IF grezzo: 21.809; IF Ministeriale: 13.085.
- 9) Brigida Immacolata, Zoccolillo Matteo, Cicalese Maria Pia, Pfajfer L, Barzaghi Federica, Scala Serena, Oleaga-Quintas Carmen, Sereni Lucia, Giannelli Stefania, Sartirana Claudia, Dionisio Francesca, Pavesi Luca, Benavides-Nieto Marta, Basso-Ricci Luca,

Capasso Paola, Mazzi Benedetta, Rosain Jeremie, Marcus Nufar, Lee Yu Nee, Somech Raz, Degano Massimo, Raiola Giuseppe, Caorsi Roberta, Picco Paolo Pietro, Moncada Velez Marcela, Hourieh Joelle, Arias A. Augusto, Bousfiha Aziz, Issekutz Thomas, Issekutz Andrew, Boisson Bertrand, Dobbs Kerry, Villa Anna, Lombardo Angelo, Neven Benedicte, Moshous Despina, Casanova Jean-Laurent, Franco Josè Luis, Notarangelo Luigi D, Scielzo Cristina, Volpi Stefano, Duprè L, Bustamante Jacinta, Gattorno Marco, Aiuti Alessandro. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood* 2018; 132 (22): 2362-2374. IF grezzo: 15.132; IF Ministeriale: 15.132.

- 10) Marini C., Porro A., Rastetter A., Dalle C., Rivolta I., Bauer D., Oegema R., Nava C., Parrini E., Mei D., Mercer C., Dhamija R., Chambers C., Coubes C., Thèvenon J., Kuentz P., Julia S., Pasquier L., Dubourg C., Carrè W., Rosati A., Melani F., Pisano T., Giardino M., Innes A.M., Alembik Y., Scheidecker S., Santos M., Figueiroa S., Garrido C., Fusco C., Frattini D., Spagnoli C., Binda A., Granata T., Ragona F., Freri E., Franceschetti S., Canafoglia L., Castellotti B., Gellera C., Milanesi R., Mancardi Maria Margherita, Clark D.R., Kok F., Helbig K.L., Zara Federico, Striano Pasquale, Guerrini R., Moroni A. HCN1 mutation spectrum: From neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond. *BRAIN* 2018; 141 (11): 3160-3178. IF grezzo: 10.848; IF Ministeriale: 10.848.



**Direzione Generale**



**Macro struttura Direzionale**

**Macro struttura Operativa Sanitaria**

**DIREZIONE GENERALE**  
Area Aggregazione  
Programmazione e Controllo

**DIREZIONE  
AMMINISTRATIVA**  
Area Aggregazione  
Risorse e Finanze

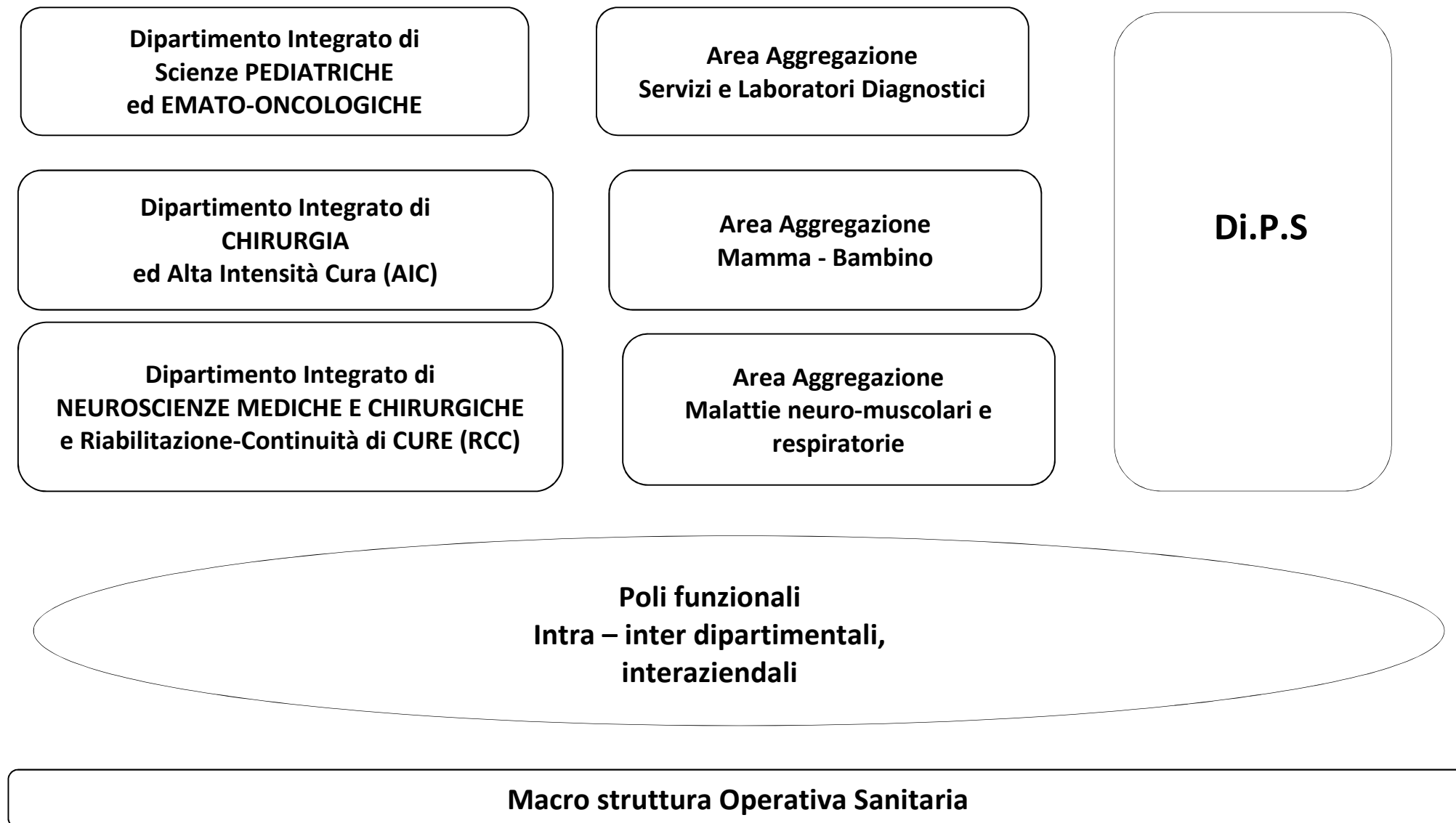
**DIREZIONE SCIENTIFICA**  
Area Aggregazione  
Laboratori di Ricerca

**DIREZIONE  
AMMINISTRATIVA**  
Area Aggregazione  
Tecnico Legale

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

**Macro struttura Direzionale**

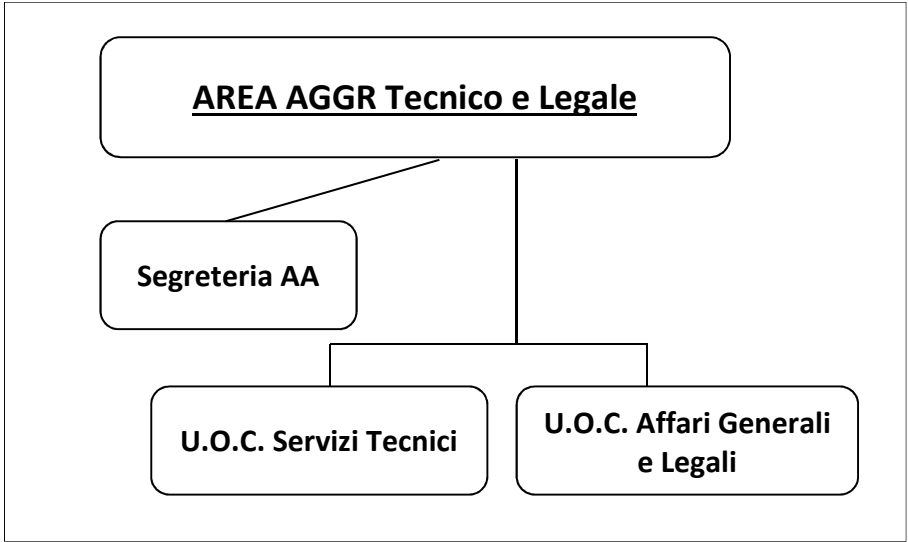
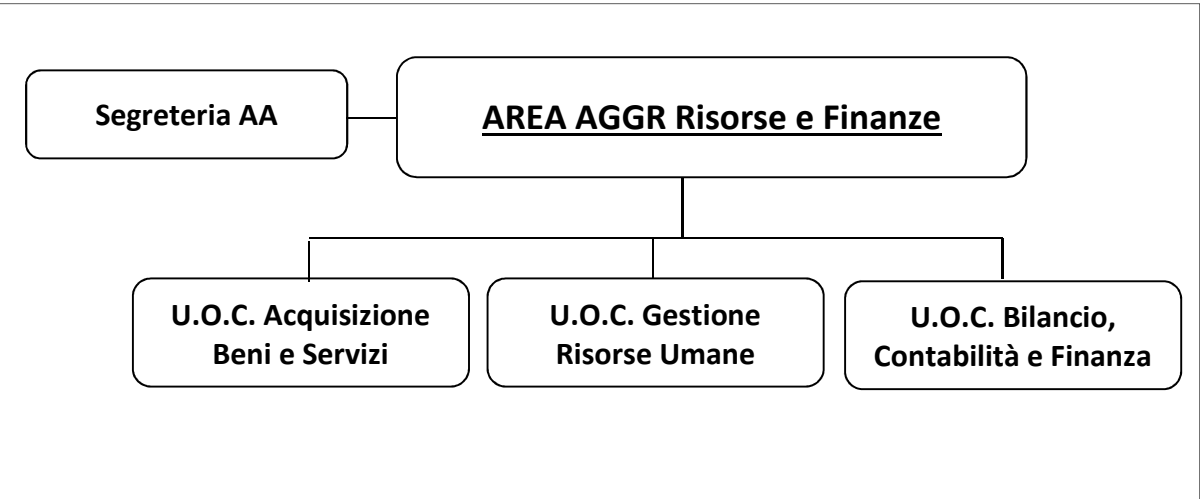




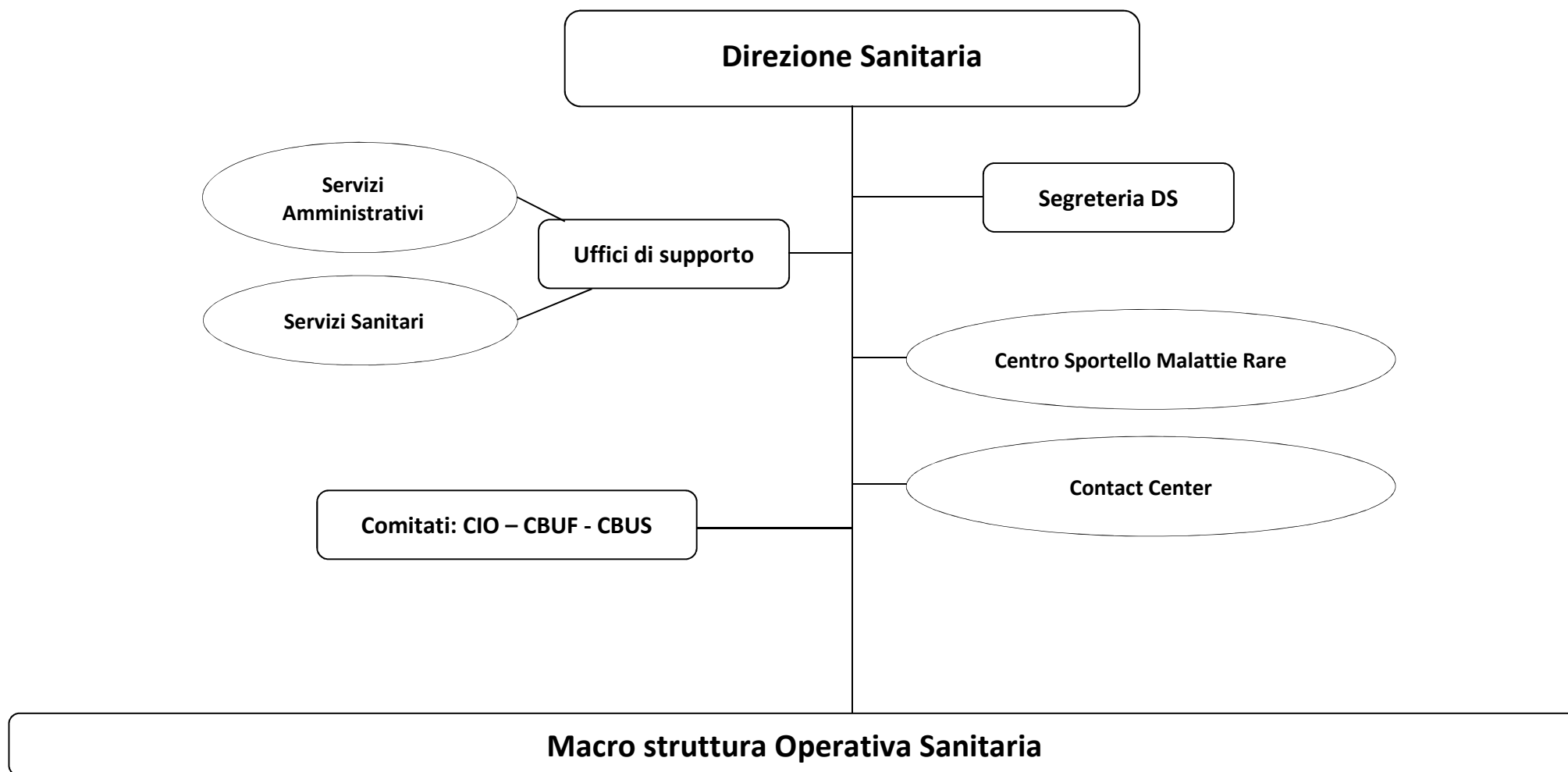
**Direzione Amministrativa**

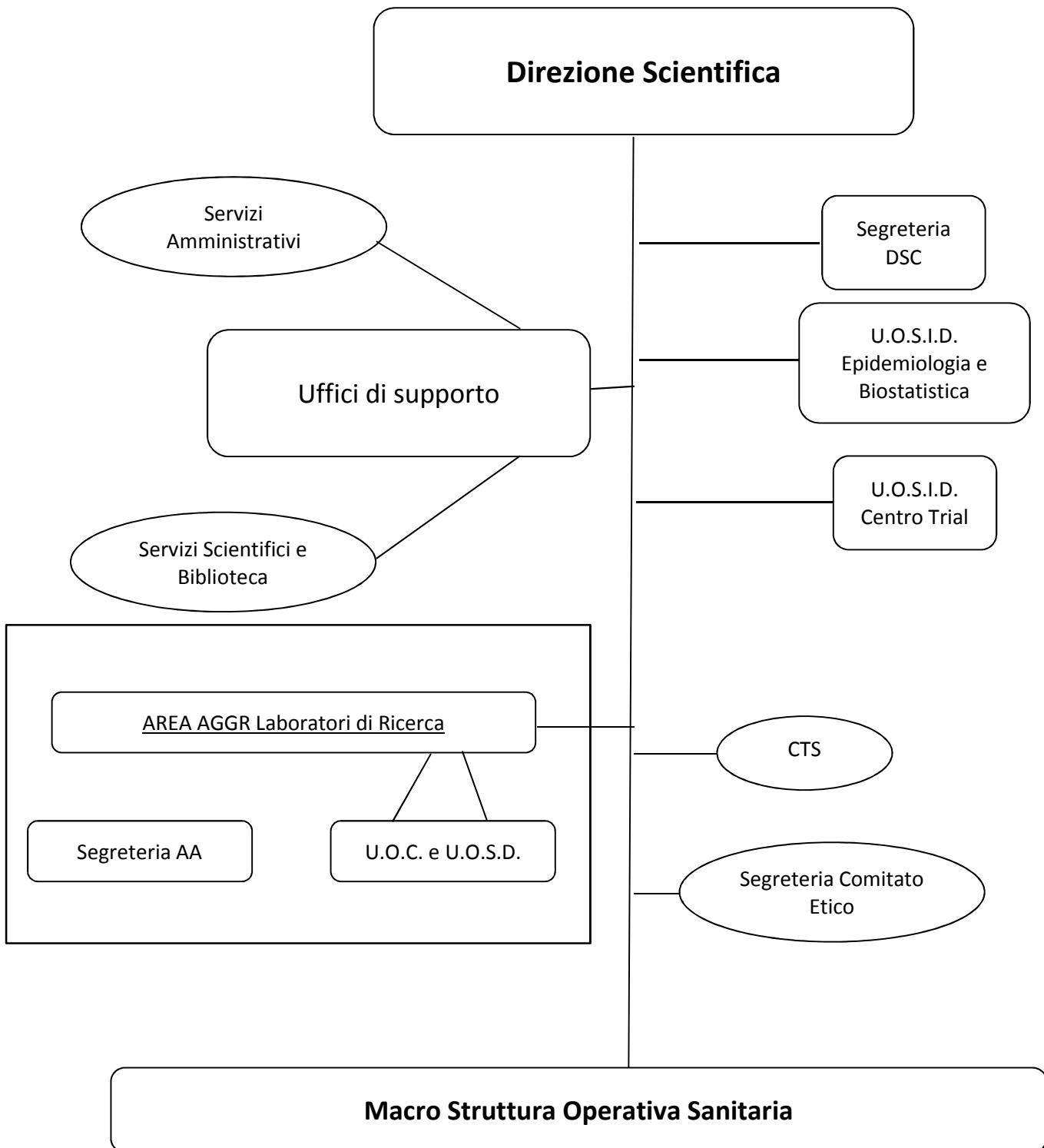
**Segreteria DA**

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



**Macro struttura Operativa Sanitaria**





**U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica**

---

*“Clinical Epidemiology and paediatric diseases registers. (Research field: Clinical pediatric epidemiology)”*

**Description**

In collaboration with colleagues from various national and international institutions, the staff of the unit will be responsible for not only the study design, but also for creating, distributing and collecting questionnaires for and from all study participants and for recording the data together with performing statistical analyses of the clinical study data sets. Planned activity for future research includes the collaboration for methodological and statistical analyses of randomized clinical trials, observational studies and descriptive studies especially in the research areas of rheumatology, respiratory diseases and allergy, haemato-oncology, endocrinology, metabolic diseases, infectious diseases and neonatology. Particular attention will be paid to the long-term effects of standard as well innovative anticancer therapies. Collaborative activities will include support for: a) protocol development and statistical analyses of observational studies as well randomized clinical trials; b) validation procedures for standardized clinical scales of disease activity or radiographic scores of the disease activity of articular/muscular damage; c) development of new classification systems for disease diagnosis or the standardization of criteria for outcome evaluations; d) systematic reviews and meta-analysis; e) development and validation of a new nursing patient classification system (the so-called Gaslini’s Score).

**Internal Collaborations**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Endocrinologia, U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, Dipartimento Integrato di Scienze Pediatriche ed Emato-Oncologiche, U.O.C. Malattie Infettive, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica, Dipartimento Infermieristico e delle professioni tecnico sanitarie

**External Collaborations**

Lund University, Svezia; Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne, Regno Unito, Princess Maxima Medical Center Utrecht 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.

**Tasks to reach the specific aims**

To use epidemiologic and biostatistics methods to collect, store and analyze health related data in the field of pediatric diseases.

**Background**

Good quality medical research is based on well-defined hypotheses, a correctly designed and conducted interventional or observational protocol, and use of appropriate statistical methods to evaluate results.

**Hypothesis and significance**

An appropriate epidemiologic and/or statistical approach can contribute to improve analysis of health-related data. These can have a further impact on understanding of risk factors for, pathophysiology of, therapeutic approaches to pediatric diseases.

**Specific aims**

To design research protocols and adopt statistically corrected approaches for the analysis of health related data in the field of pediatric medical disorders.

Design evidence based guidelines for follow-up and screening of childhood cancer survivors.

Use systematic reviews to critically evaluate the outcomes of experimental studies conducted on a specific and well-defined clinical question or health intervention in pediatric setting.

### **Expected outcomes**

We expect to continue our collaboration with institutional or international experts to conduct clinical studies in the broad spectrum of pediatric diseases. In particular, we expect to generate evidence-based guidelines (based on GRADE system) for follow-up and screening of childhood cancer survivors, as well to correlate genetic or environmental risk factors to specific outcomes among childhood cancer survivors.

We will also continue to develop systematic reviews and meta-analyses in neonatal and pediatric settings.

### **Significance and innovation**

Epidemiologic data will be based on large cohorts of patients thus providing significant and new data regarding specific outcomes we will investigate (e.g. risk of secondary leukemia or of premature ovarian insufficiency or of early death among childhood cancer survivors).

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Guidelines and systematic reviews will help health care providers to better allocate resources and to adopt evidence based approaches to specific health conditions. Identifications of risk factors or evidence of epidemiologic data or documentation of therapeutic efficacy of specific drugs or treatments for specific conditions can help clinicians in their decision making.

---

## **Publications**

- 1) Amoroso Loredana, Erminio Giovanni, Makin G, Pearson ADJ, Brock P, Valteau-Couanet D, Castel V, Pasquet M, Laureys G, Thomas C, Luksch R, Ladenstein R, Haupt Riccardo, Garaventa Alberto; SIOOPEN Group. Topotecan-Vincristine-Doxorubicin in Stage 4 High-Risk Neuroblastoma Patients Failing to Achieve a Complete Metastatic Response to Rapid COJEC: A SIOOPEN Study. *Cancer Research and Treatment* 2018; 50: 148-155. [IF: 3.23; IF Ministeriale: 3.2].
- 2) Avanzini Stefano, Pio L., Erminio Giovanni, Granata Claudio, Holmes K., Gambart M., Buffa P., Castel V., Valteau Couanet D., Garaventa Alberto, Pistorio Angela, Cecchetto G., Martucciello Giuseppe, Mattioli Girolamo, Sarnacki S. Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes. *PEDIATRIC BLOOD & CANCER* 2017; 64(11): doi: 10.1002/pbc.26605. [IF: 2.646; IF Ministeriale: 4.8].
- 3) Bellini Carlo, Cabano R, De Angelis LC, Bellini T, Calevo Maria Grazia, Gandullia Paolo, Ramenghi Luca A. Octreotide for congenital and acquired chylothorax in newborns: A systematic review. *JOURNAL OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH* 2018; 54: 840-847. [IF: 1.449; IF Ministeriale: 2].
- 4) Birnbaum R, Parodi Stefano, Donarini Gloria, Meccariello G, Fulcheri Ezio, Paladini D. The third ventricle of the human fetal brain: Normative data and pathologic correlation. A 3D transvaginal neurosonography study. *PRENATAL DIAGNOSIS* 2018; 38: 664-672. [IF: 2.779; IF Ministeriale: 4].
- 5) Bovis F, Consolaro Alessandro, Pistorio Angela, Garrone Marco, Scala Silvia, Patrone Elisa, Rinaldi M, Villa L, Martini Alberto, Ravelli Angelo, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general methodology. *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38(Suppl 1): 5-17. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].

- 6) Bright CJ, Hawkins MM, Winter DL, Alessi D, Allodji RS, Bagnasco Francesca, Bárdi E, Bautz A, Byrne J, Feijen EAM, Fidler MM, Garwicz S, Grabow D, Gudmundsdottir T, Guha J, Haddy N, Jankovic M, Kaatsch P, Kaiser M, Kuehni CE, Linge H, Øfstaas H, Ronckers CM, Skinner R, Teepeen JC, Terenziani M, Vu-Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Sacerdote C, Jakab Z, Haupt R, Lähteenmäki P, Zaletel LZ, Kuonen R, Winther JF, de Vathaire F, Kremer LC, Hjorth L, Reulen RC; PanCareSurFup Consortium. Risk of Soft-Tissue Sarcoma among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Europe. *JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE* 2018; 110: 649-660. [IF: 11.238; IF Ministeriale: 6.743].
- 7) Byrne J, Alessi D, Allodji RS, Bagnasco F, Bárdi E, Bautz A, Bright CJ, Brown M, Diallo I, Feijen EAML, Fidler MM, Frey E, Garwicz S, Grabow D, Gudmundsdottir T, Hagberg O, Harila-Saari A, Hau EM, Haupt Riccardo, Hawkins MM, Jakab Z, Jankovic M, Kaatsch P, Kaiser M, Kremer LCM, Kuehni CE, Kuonen R, Ladenstein R, Lähteenmäki PM, Levitt G, Linge H, Llanas D, Michel G, Morsellino V, Mulder RL, Reulen RC, Ronckers CM, Sacerdote C, Skinner R, Steliarova-Foucher E, van der Pal HJ, de Vathaire F, Vü Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Winter DL, Falck Winther J, Witthoff E, Zdravec Zaletel L, Hjorth L. The PanCareSurFup consortium: research and guidelines to improve lives for survivors of childhood cancer. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 2018; 103: 238-248. [IF: 7.191; IF Ministeriale: 4.8].
- 8) Byrne J, Grabow D, Campbell H, O'Brien K, Bielack S, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Calaminus G, Kremer L, Langer T, van den Heuvel-Eibrink MM, van Dulmen-den Broeder E, Baust K, Bautz A, Beck JD, Berger C, Binder H, Borgmann-Staudt A, Broer L, Cario H, Casagrande L, Clemens E, Deuster D, de Vries A, Dirksen U, Falck Winther J, Fosså S, Font-Gonzalez A, Grandage V, Haupt R, Hecker-Nolting S, Hjorth L, Kaiser M, Kenborg L, Kepak T, Kepáková K, Knudsen LE, Krawczuk-Rybak M, Kruseova J, Kuehni CE, Kunstreich M, Kuonen R, Lackner H, Leiper A, Loeffen EAH, Luks A, Modan-Moses D, Mulder R, Parfitt R, Paul NW, Ranft A, Ruud E, Schilling R, Spix C, Stefanowicz J, Strauß G, Uitterlinden AG, van den Berg M, van der Kooi AL, van Dijk M, van Leeuwen F, Zolk O, Zöller D, Kaatsch P; PanCareLIFE consortium. PanCareLIFE: The scientific basis for a European project to improve long-term care regarding fertility, ototoxicity and health-related quality of life after cancer occurring among children and adolescents. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 2018; 103: 227-237. [IF: 7.191; IF Ministeriale: 3].
- 9) Castagnola Elio, Bagnasco Francesca, Menoni S, Muraca M, Prete A, Belotti T, Iori AP, Barberi W, Severino A, Proia A, Raiola AM, Vacca A, Cudillo L, Rambaldi A, Girmenia C. Risk factors associated with development and mortality by invasive fungal diseases in pediatric allogeneic stem cell transplantation. A pediatric subgroup analysis of data from a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *BONE MARROW TRANSPLANTATION* 2018; 53: 1193-1197. [IF: 4.497; IF Ministeriale: 4.8].
- 10) Consolaro Alessandro, Bovis F, Pistorio Angela, Cimaz R, De Benedetti F, Miniaci A, Corona F, Gerloni V, Martino S, Pastore S, Barone P, Pieropan S, Cortis E, Podda RA, Gallizzi R, Civino A, Torre F, Rigante D, Consolini R, Maggio MC, Magni-Manzoni S, Perfetti F, Filocamo G, Toppino C, Licciardi F, Garrone M, Scala S, Patrone E, Tonelli M, Tani D, Ravelli A, Martini A, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Italian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38(Suppl 1): 251-258. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 11) Corrias Maria Valeria, Parodi Stefano, Tchirkov A, Lammens T, Vicha A, Pasqualini C, Träger C, Yáñez Y, Dallorso Sandro, Varesio Luigi, Luksch R, Laureys G, Valteau-Couanet D, Canete A, Pöetschger U, Ladenstein R, Burchill SA. Event-free survival of infants and toddlers enrolled in the HR-NBL-1/SIOPEN trial is associated with the level of neuroblastoma mRNAs at diagnosis. *PEDIATRIC BLOOD & CANCER* 2018; 30: e27052. [IF: 2.646; IF Ministeriale: 6].

- 12) D'Annunzio Giuseppe, Beccaria A, Pistorio Angela, Verrina Enrico, Minuto Nicola, Pontremoli R, La Valle A, Maghnie Mohamad. Predictors of renal complications in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: A prospective cohort study. *JOURNAL OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS* 2018; 32: 955-960. [IF: 2.792; IF Ministeriale: 2].
- 13) Faraci Maura, Bagnasco Francesca, Leoni M, Giardino Stefano, Terranova P, Subissi L, Di Duca Marco, Di Martino Daniela, Lanino Edoardo. Evaluation of Chimerism Dynamics after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Nonmalignant Diseases. *BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION* 2018; 24: 1088-1093. [IF: 4.484; IF Ministeriale: 6].
- 14) Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Allodji RS, Bagnasco Francesca, Bárdi E, Bautz A, Bright CJ, Byrne J, Feijen EAM, Garwicz S, Grabow D, Gudmundsdottir T, Guha J, Haddy N, Jankovic M, Kaatsch P, Kaiser M, Kuonen R, Linge H, Maule M, Merletti F, Øfstaas H, Ronckers CM, Skinner R, Teepen J, Terenziani M, Vu-Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Jakab Z, Haupt R, Lähteenmäki P, Zaletel LZ, Kuehni CE, Winther JF, de Vathaire F, Kremer LC, Hjorth L, Hawkins MM. Risk of Subsequent Bone Cancers among 69460 Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer in Europe. *JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE* 2018; 110: djx165. [IF: 11.238; IF Ministeriale: 6.743].
- 15) Gilad V, Santoro Francesco, Ribera E, Calevo Maria Grazia, Cipriani A, Pasquè A, Chierchia SL. Cardiac surgery in adults with high-surgical complexity CHD: results of a network collaborative programme. *CARDIOLOGY IN THE YOUNG* 2018; 28(1):101-107. [IF: 0.978; IF Ministeriale: 0.8].
- 16) Godano E, Morana Giovanni, Di Iorgi Natascia, Pistorio Angela, Allegri Anna Elsa Maria, Napoli Flavia, Gastaldi Roberto, Calcagno A, Patti G, Gallizia A, Notarnicola S, Giaccardi M, Noli S, Severino Mariasavina, Tortora Domenico, Rossi Andrea, Maghnie Mohamad. Role of MRI T2-DRIVE in the assessment of pituitary stalk abnormalities without gadolinium in pituitary diseases. *EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY* 2018; 178: 613-622. [IF: 4.333; IF Ministeriale: 6].
- 17) Grabow D, Kaiser M, Hjorth L, Byrne J, Alessi D, Allodji RS, Bagnasco Francesca, Bárdi E, Bautz A, Bright CJ, de Vathaire F, Feijen EAM, Garwicz S, Hagberg O, Haupt Riccardo, Hawkins MM, Jakab Z, Kremer LCM, Kuehni CE, Kuonen R, Lähteenmäki PM, Reulen RC, Ronckers CM, Sacerdote C, Vu-Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Winter DL, Winther JF, Zaletel LZ, Kaatsch P; PanCareSurFup Consortium. The PanCareSurFup cohort of 83,333 five-year survivors of childhood cancer: a cohort from 12 European countries. *EUROPEAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY* 2018; 33: 335-349. [IF: 7.023; IF Ministeriale: 3.6].
- 18) Haupt Riccardo, Essiaf S, Dellacasa C, Ronckers CM, Caruso S, Sugden E, Zdravec Zaletel L, Muraca Monica, Morsellino Vera, Kienesberger A, Blondeel A, Saraceno D, Ortali M, Kremer LCM, Skinner R, Roganovic J, Bagnasco Francesca, Levitt GA, De Rosa M, Schrappe M, Hjorth L, Ladenstein R; PanCareSurFup, ENCCA Working Group; ExPo-r-Net Working Group. The 'Survivorship Passport' for childhood cancer survivors. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 2018; 102: 69-81. [IF: 7.191; IF Ministeriale: 4.8].
- 19) Jankovic M, Haupt Riccardo, Spinetta JJ, Beck JD, Byrne J, Calaminus G, Lackner H, Biondi A, Oeffinger K, Hudson M, Skinner R, Reaman G, van der Pal H, Kremer L, den Hartogh J, Michel G, Frey E, Bardi E, Hawkins M, Rizvi K, Terenziani M, Valsecchi MG, Bode G, Jenney M, de Vathaire F, Garwicz S, Levitt GA, Grabow D, Kuehni CE, Schrappe M, Hjorth L; participants in PanCare. Long-term survivors of childhood cancer: cure and care-the Erice Statement (2006) revised after 10 years (2016). *Journal of Cancer Survivorship-Research and Practice* 2018; 12: 647-650. [IF: 3.713; IF Ministeriale: 3].
- 20) Morandi Fabio, Amoroso Loredana, Dondero A, Castriconi R, Parodi Stefano, Luksch R, Casale F, Castellano A, Garaventa Alberto, Moretta A, Bottino C, Ponzoni Mirco, Corrias Maria Valeria. Updated clinical and biological information from the two-stage phase II study of imatinib



- mesylate in subjects with relapsed/refractory neuroblastoma. *Oncolmunology* 2018; 7: e1468953. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
- 21) Paladini Dario, Pistorio Angela, Wu LH, Meccariello G, Lei T, Tuo Giulia, Donarini G, Marasini Maurizio, Xie HN. Prenatal diagnosis of total and partial anomalous pulmonary venous connection: multicenter cohort study and meta-analysis. *ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 2018; 52: 24-34. [IF: 5.654; IF Ministeriale: 4.8].
- 22) Parodi Stefano, Haupt Riccardo. A short defence of p-value and statistical significance. *Medicina del Lavoro* 2018; 9(2): 157-158. [IF: 0.741; IF Ministeriale: 0.5].
- 23) Romanini MV, Calevo Maria Grazia, Puliti Aldamaria, Vaccari C, Valle Maura, Senes Filippo, Torre Michele. Poland syndrome: A proposed classification system and perspectives on diagnosis and treatment. *Seminars in Pediatric Surgery* 2018; 27: 189-199. [IF: 1.645; IF Ministeriale: 2].
- 24) Romantsik O, Tosca Maria Angela, Zappettini S, Calevo Maria Grazia. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 4: CD010638. [IF: 6.754; IF Ministeriale: 6].
- 25) Stagnaro E, Parodi Stefano, Costantini AS, Crosignani P, Miligi L, Nanni O, Piro S, Ramazzotti V, Rodella S, Tumino R, Vindigni C, Vineis P. Childhood infectious diseases and risk of multiple myeloma: an analysis of the Italian multicentre case-control study. *EPIDEMIOLOGY AND INFECTION* 2018; 146: 1572-1574. [IF: 2.044; IF Ministeriale: 2].
- 26) Swart J, Giancane Gabriella, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, Panaviene V, Bader-Meunier B, Anton J, Nielsen S, De Benedetti F, Kamphuis S, Staņēviča V, Tracahana M, Ailioaie LM, Tsitsami E, Klein A, Minden K, Foeldvari I, Haas JP, Klotsche J, Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY* 2018; 20: 285. [IF: 4.269; IF Ministeriale: 4.8].
- 27) Tonorezos ES, Barnea D, Cohn RJ, Cypriano MS, Fresneau BC, Haupt R, Hjorth L, Ishida Y, Kruseova J, Kuehni CE, Kurkure PA, Langer T, Nathan PC, Skeen JE, Skinner R, Tacyildiz N, van den Heuvel-Eibrink MM, Winther JF, Hudson MM, Oeffinger KC. Models of Care for Survivors of Childhood Cancer From Across the Globe: Advancing Survivorship Care in the Next Decade. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2018; 36: 2223-2230. [IF: 26.36; IF Ministeriale: 15.816].
- 28) van der Kooi ALF, Clemens E, Broer L, Zolk O, Byrne J, Campbell H, van den Berg M, Berger C, Calaminus G, Dirksen U, Winther JF, Fosså SD, Grabow D, Haupt Riccardo, Kaiser M, Kepak T, Kremer L, Kruseova J, Modan-Moses D, Ranft A, Spix C, Kaatsch P. Genetic variation in gonadal impairment in female survivors of childhood cancer: a PanCareLIFE study protocol. *BMC CANCER* 2018; 18: 930. [IF: 3.288; IF Ministeriale: 2].
- 29) van Dorp W, Haupt Riccardo, Anderson RA, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, van Dulmen-den Broeder E, Su HI, Falck Winther J, Hudson MM, Levine JM, Wallace WH. Reproductive Function and Outcomes in Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Review. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2018; 36: 2223-2230. [IF: 26.36; IF Ministeriale: 15.816].
- 30) Varnier GC, Rosina S, Ferrari C, Pistorio Angela, Consolaro Alessandro, Bovis F, Dalprà S, Pilkington C, Maillard S, Civino A, Tsitsami E, de Inocencio J, Jelusic M, Vojinovic J, Espada G, Makay B, Katsicas MM, Pratsidou-Gertsis P, Lazarevic D, Rao AP, Marafon DP, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Development and Testing of a Hybrid Measure of Muscle Strength in Juvenile Dermatomyositis for Use in Routine Care. *ARTHRITIS CARE & RESEARCH* 2018; 70(9): 1312-1319. [IF: 4.149; IF Ministeriale: 6].

- 31) Wong MCY, Piaggio Giorgio, Damasio Maria Beatrice, Molinelli C, Ferretti SM, Pistorio A, Ghiggeri G, Degl'Innocenti ML, Canepa A, Incarbone V, Mattioli G. Hydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy. *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14: e1-68. [IF: 1.935; IF Ministeriale: 4].

## U.O.S.I.D. Centro Trial

---

*“Scientific and administrative support to researchers for pediatric clinical trials”*

### **Description**

The service is at the disposal of the Gaslini’s units in the phases of conception, coordination, and conduction of single or multiple centre, national or international clinical trials, with the involvement of project coordinators, data monitors, etc. With the contribution of IT specialists, our aim is to streamline and digitize the processes of creation, activation, and conduction of clinical trials, for instance through the design of eCRF and web database.

### **Internal Collaborations**

All Units

### **External Collaborations**

Italian Network for Paediatric Clinical Trials (INCiPiT, [www.incipit-ped.net](http://www.incipit-ped.net))

### **Tasks to reach the specific aims**

Assistance in the design, coordination and management of clinical trials promoted by the internal investigators of our Institution, throughout the different steps of a clinical trial.

Research monitoring and data management support within ongoing trial; scientific and methodological counselling in the data analysis and publication phases.

Trial cost evaluation and economic, technical and administrative support.

Development and activation of training and informative programs for researchers and stakeholders.

### **Background**

Before the Pediatric Regulation came into effect in 2007, many medicines authorized in Europe for adults were not appropriately studied in children and in most cases, some drugs were not even licensed for use in the pediatric population. This gap caused several difficulties for physicians in treating young patients. The Regulation introduced significant changes into the regulatory system for pediatric medicines, aiming at better protecting the health of children in the EU. In the light of these substantial changes, the regulatory obligations to conduct studies in the pediatric population involved the creation of a complex research system where it was notable the need for an organism internal to each research and care institution intended to support the researchers and all the parties involved in the research.

### **Hypothesis and significance**

Need to develop a pediatric clinical trial unit within our Institution to facilitate planning, implementation and analysis of clinical trials.

### **Specific aims**

Fulfillment of regulatory and informative obligations with regulatory authorities.

Identification of appropriate actions to achieve the planned targets, both from a quantitative and temporal point of view and in terms of patients’ enrollment.

Development and dissemination of standard operating procedures in the field of observational and interventional studies, in order to create standardized procedures among the different departments of our institution.

### **Expected outcomes**

Activation of a larger number of clinical trials and regular recruitment of patients in our institution.

**Significance and innovation**

Increase in the number of clinical trials and patients enrollment in clinical trials. Activation of non-profit clinical trials with our institution as promoter or participant. Collaboration in research programs with for profit entities with our institution as scientific counsellor or participant.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Improvement of quality and quantitative standards, implementation of scientific protocols for effective clinical trials in pediatrics.

---

*“The new PRINTO criteria for the classification of the Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). A project based on the scientific evidence for the revision of the criteria of the International League against rheumatism (ILAR)”*

**Objective(s)**

This study aims to redefine, based on the scientific evidence, the current criteria used for the classification of the Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA).

**Description**

The current classification was defined by the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) in 1995 and includes 7 different types of Juvenile Idiopathic Arthritis: systemic arthritis, oligoarticular (persistent or extended), polyarticular with negative rheumatoid factor, polyarticular with positive rheumatoid factor, psoriatic arthritis, arthritis associated with enthesitis and undifferentiated arthritis.

This classification assumes that arthritis in children and adults is different: no pediatric form has the same name as a form of the adult.

Following a consensus conference held in December 2015 in Genoa, several experts agreed that the current classification requires a revision. To this end, 6 new categories have been provisionally defined, which will now have to be validated through a data collection of about 1,000 patients with juvenile idiopathic arthritis at onset.

The study requires the collection of clinical data and the analysis of biological and genetic samples, which can be newly collected samples or part of samples taken during normal clinical routines. Joint ultrasounds will be performed in selected centers in Italy.

The study is funded by the Italian Ministry of Health (CUP G56C1800038001, Grant RF-2016-023664008) and was approved by the Regional Ethics Committee of the coordinating centre on 10 September 2018.

**Internal collaborations**

The IRCCS Istituto Giannina Gaslini. will be the coordinator site in Italy for this project and will enroll patients and collect data at Clinica Pediatrica e Reumatologia. The scientific coordinating center of the study will be the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO, [www.printo.it](http://www.printo.it)), that is based at IRCCS Istituto Giannina Gaslini and will be responsible for the data collection and quality assurance.

**External collaborations**

More than 50 Pediatric Rheumatology centers that are part of the PRINTO research network, both in Italy and abroad, will be involved in the data collection of the project.

**Tasks to reach the specific aims**

The project includes the enrollment of a prospective cohort of at least 1,000 JIA patients, evaluated at onset and at 4 times points since the disease onset (within the first and after at least 3 months the second and then at least annually up to year 5). Related biologic samples will be collected at the first 2 time points (ANA, anti CCP, RF, HLA B27). The leftover of the HLA B27

samples will be used for additional genetic analysis, providing the family/patient consent/assent and additional approval by the ethics committee. This phase represents the core of the validation process. It will also include ultrasound evaluation (limited to few selected centres to be identified) at each visit in order to examine the potential added value that might be provided to the new classification criteria by the use of imaging techniques.

### **Background**

The current classification was defined by the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) in 1995 and includes 7 different types of Juvenile Idiopathic Arthritis: systemic arthritis, oligoarticular (persistent or extended), polyarticular with negative rheumatoid factor, polyarticular with positive rheumatoid factor, psoriatic arthritis, arthritis associated with entesitis and undifferentiated arthritis.

This classification assumes that arthritis in children and adults is different: no pediatric form has the same name as a form of the adult.

### **Hypothesis and significance**

The ILAR classification has represented a significant international step and represented the understanding of JIA at that time. However, recent evidence calls for a reconsideration of the classification criteria in order to better identify clinically homogeneous entities.

Among other, it has been shown that two categories, RF negative polyarthritis and psoriatic arthritis, are not homogeneous groups of patients. Further, based on clinical observations and gene expression studies, for the existence of a homogenous entity observed only in children and characterized by several common features.

### **Specific aims**

- To validate in a prospective collection of at least 1,000 patients at disease onset the proposed PRINTO consensus classification criteria. This will entail also the collection of biologic samples for ANA, anti CCP, RF, HLA B27 determinations and DNA analysis.
- To convene an international consensus conference to evaluate the results of the prior aims and formulate the final PRINTO JIA classification criteria.

### **Expected outcomes**

Formulation of the new PRINTO classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis based on the analysis of data obtained through the collection of biologic samples for ANA, anti CCP, RF, HLA B27 determinations and DNA.

Final validation of the new PRINTO JIA classification in occasion of a second and final consensus conference that will be held in 2021.

### **Significance and innovation**

A process has been initiated to provide evidence-based, validated new criteria to identify the various diseases included under the umbrella term of JIA.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This study aims to redefine, based on the scientific evidence, the current criteria used for the classification of the Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), developing new strategies for the diagnosis and treatment of patients of JIA. It is expected that these criteria will be adopted by learned societies (e.g. the Pediatric Rheumatology European Society-PRES), the scientific community as well as regulatory bodies such as the European Medicine Agency and the Food and Drug Administration for trials with registrative purposes.

---

## Publications

- 1) Aggarwal A, Khubchandani R, Sawhney S, Rahman MT, Agarwal M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Hindi version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 235-242. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 2) Aiche MF, Djoudi H, Al-Mayouf S, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Algerian Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 27-33. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 3) Al-Abrawi S, Al-Mayouf SM, Abdwani R, Abdalla EIAA, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Omani Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 299-306. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 4) Al-Mayouf SM, Al'ed A, Muzaffer M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). The Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 43-49. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 5) Ben-Chetrit E, Gattorno Marco, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs Delphi study participants. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2018; 77: 1558-1565. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 9.88].
- 6) Bharucha KN, Brunner HI, Calvo Penadés I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Oliveira S, Kobusinska K, Schmeling H, Sztajn bok F, Weller-Heinemann F, Zholobova E, Zulian F, Allen R, Chaitow J, Frane J, Wells C, Ruperto N, De Benedetti F; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Growth During Tocilizumab Therapy for Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis: 2-year Data from a Phase III Clinical Trial. JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 2018;45(8):1173-1179. [IF: 3.47; IF Ministeriale: 1.2].
- 7) Bovis F, Consolaro Alessandro, Pistorio Angela, Garrone Marco, Scala Silvia, Patrone Elisa, Rinaldi M, Villa L, Martini Alberto, Ravelli Angelo, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general methodology. RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38(Suppl 1): 5-17. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 8) Boyko Y, Hrytsiuk I, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Ukrainian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 403-409. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 9) Brunner HI, Holland M, Beresford MW, Ardoin SP, Appenzeller S, Silva CA, Flores F, Goilav B, Wenderfer SE, Levy DM, Ravelli Angelo, Khunchandani R, Avcin T, Klein-Gitelman MS, Feldman BM, Ruperto Nicolino, Ying J; PRCSG and PRINTO Investigators. American College of Rheumatology Provisional Criteria for Global Flares in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. ARTHRITIS CARE & RESEARCH 2018; 70: 813-822. [IF: 4.149; IF Ministeriale: 3.6].

- 10) Brunner HI, Ruperto Nicolino, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajn bok F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2018; 77: 21-29. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 9.88].
- 11) Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, Louw I, Berman A, Calvo Penadés I, Antón J, Ávila-Zapata F, Cuttica R, Horneff G, Foeldvari I, Keltsev V, Kingsbury DJ, Viola DO, Joos R, Lauwerys B, Paz Gastañaga ME, Rama ME, Wouters C, Bohnsack J, Breedt J, Fischbach M, Lutz T, Minden K, Miraval T, Ally MMTM, Rubio-Pérez N, Solau Gervais E, van Zyl R, Li X, Nys M, Wong R, Banerjee S, Lovell DJ, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis & Rheumatology* 2018; 70: 1144-1154. [IF: 7.873; IF Ministeriale: 4.8].
- 12) Consolaro Alessandro, Bovis F, Pistorio Angela, Cimaz R, De Benedetti F, Miniaci A, Corona F, Gerloni V, Martino S, Pastore S, Barone P, Pieropan S, Cortis E, Podda RA, Gallizzi R, Civino A, Torre F, Rigante D, Consolini R, Maggio MC, Magni-Manzoni S, Perfetti F, Filocamo G, Toppino C, Licciardi F, Garrone Marco, Scala Silvia, Patrone Elisa, Tonelli M, Tani Daniela, Ravelli Angelo, Martini Alberto, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Italian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38(Suppl 1): 251-258. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 13) de Inocencio J, Anton J, Calvo Penades I, Mesa Del Castillo Bermejo P, Alcobendas R, Boteanu AL, Bou R, Iglesias E, Gonzalez Fernandez MI, Lopez Montesinos B, Santin P, Alcaniz Rodriguez P, Lorente Sanchez MJ, Consolaro lessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Castilian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 91-98. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 14) Dehoorne J, Joos R, Wouters C, Swart JF, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Flemish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 187-194. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 15) Demirkaya E, Ozen S, Sozeri B, Ayaz NA, Kasapcopur O, Unsal E, Makay BB, Barut K, Fidanci BE, Simsek D, Cakan M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Turkish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 395-402. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 16) Doležalová P, Bohm M, Linková L, Saifřídová M, Němcová D, Dallos T, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Czech version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 123-130. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].

- 17) Ekelund M, Berntson L, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Swedish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 371-377. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 18) El Miedany Y, El Mikkawy DME, Youssef SS, El Gaafary M, Nassar N, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Egyptian Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 155-161. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 19) Fernandes TAP, Magalhães CS, Oliveira SK, Sztajn bok F, de Oliveira Sato J, Darze LS, de Almeida RG, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Brazilian Portuguese version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 59-66. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 20) Flato B, Rygg M, Nordal EB, Røisland M, Ødegård HB, Hoftun GB, Songstad NT, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Norwegian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 291-298. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 21) Garay SM, Cuttica R, Katsicas MM, Espada G, De Cunto C, Fabi M, Gomez Sosa J, Russo R, de Los Angeles Britos M, Consolaro Alessandra, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Argentinian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 51-58. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 22) Gutierrez-Suarez R, Burgos-Vargas R, Burgos-Martinez G, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Mexican Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 283-288. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 23) Harjacek M, Lamot L, Lamot M, Vidovic M, Bosak EP, Bukovac LT, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Croatian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 115-122. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 24) Hashad S, Zletni MA, Al-Mayouf SM, Etayari H, Ibrahim E, Etfil M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Libyan Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 267-274. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 25) Hofer M, von Scheven-Gête A, Santos M, Quartier P, Wouters C, Vanoni F, Saurenmann RK, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Swiss French version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 379-386. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 26) Holland MJ, Beresford MW, Feldman BM, Huggins J, Norambuena X, Silva CA, Susic G, Sztajn bok F, Uziel Y, Appenzeller S, Ardoin SP, Avcin T, Flores F, Goilav B, Khubchandani R, Klein-Gitelman M, Levy D, Ravelli Angelo, Wenderfer SE, Ying J, Ruperto N, Brunner HI; PRINTO and PRCSG Investigators. Measuring Disease Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. ARTHRITIS CARE & RESEARCH 2018; 70: 1621-1629. [IF: 4.149; IF Ministeriale: 3.6].



- 
- 27) Holzinger D, Foell D, Horneff G, Foeldvari I, Tzaribachev N, Tzaribachev C, Minden K, Kallinich T, Ganser G, Clara L, Haas JP, Hugle B, Huppertz HI, Weller F, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The German version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 211-218. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 28) Ioseliani M, Pagava K, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Georgian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 203-209. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 29) Lahdenne P, Aalto K, Rebane K, Vahasalo P, Putto-Laurila AK, Malin M, Kroger L, Saila H, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Finnish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 179-186. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 30) Lazăr C, Iagăru N, Ailioaie C, Ailioaie LM, Laday M, Apostol A, Spîrchez M, Badiu Tișa I, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Romanian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 331-338. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 31) Lovell DJ, Brunner HI, Ringold S, Weiss PF, Martin N, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The American English version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 35-42. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 32) Malagon C, Mosquera Pongutà AC, De Inocencio J, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Colombian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 107-113. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 33) Malattia Clara, Rinaldi Mariangela, Martini Alberto. The role of imaging in juvenile idiopathic arthritis. Expert Review of Clinical Immunology 2018; 14: 681-694. [IF: 3.436; IF Ministeriale: 4].
  - 34) Martin N, Davidson J, Anderson C, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The British English version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 67-73. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 35) Melo-Gomes JA, Oliveira-Ramos F, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Portuguese version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 323-329. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 36) Miettunen P, Chédeville G, Mazza J, Hofer M, Montobbio C, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Canadian English and French versions of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 83-90. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 37) Mihaylova D, Varbanova B, Stefanov S, Teltcharova-Mihaylovska A, Lisichki K, Bojidarova M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Bulgarian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 75-82. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].

- 
- 38) Mora CH, Garay SM, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Ecuadorian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 147-153. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 39) Morel Ayala Z, Burgos-Vargas R, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Paraguayan Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 307-313. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 40) Nielsen S, Herlin T, Estmann Christensen A, Zak M, Myrup C, Glerup M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Danish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 131-138. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 41) Nikishina I, Alexeeva E, Arsenyeva S, Salugina S, Kaleda M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Russian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 339-346. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 42) Norambuena X, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Chilean Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 99-105. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 43) Orbán I, Constantin T, Dérfalvi B, Sevcic K, Garan D, Káposzta R, Poór G, Kiss E, Ponyi A, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Hungarian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 243-250. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 44) Pratsidou-Gertsi P, Trachana M, Kanakoudi-Tsakalidou F, Tsitsami E, Tsinti M, Vougiouka O, Siamopoulou A, Alfantaki S, Stavrakidou M, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Greek version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 219-226. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 45) Pruunsild C, Ilisson J, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Estonian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 163-169. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 46) Quartier P, Hofer M, Wouters C, Truong TTT, Duong NP, Agbo-Kpati KP, Uettwiller F, Melki I, Mouy R, Bader-Meunier B, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The French version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 195-201. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 47) Ravelli Angelo, Consolaro Alessandro, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, Akikusa JD, Al-Mayouf SM, Antón J, Avcin T, Berard RA, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cimaz R, De Benedetti F, Demirkaya E, Foell D, Itoh Y, Lahdenne P, Morgan EM, Quartier P, Ruperto N, Russo R, Saad-Magalhães C, Sawhney S, Scott C, Shenoi S, Swart JF, Uziel Y, Vastert SJ, Smolen JS. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2018; 77: 819-828. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 12.35].

- 
- 48) Ravelli Angelo, Consolaro Alessandro; Epidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis (EPOCA) Project., Martini Alberto, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Preface. RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 1-3. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 49) Rider LG, Aggarwal R, Machado PM, Hogrel JY, Reed AM, Christopher-Stine L, Ruperto Nicolino. Update on outcome assessment in myositis. Nature Reviews Rheumatology 2018; 14(5): 303-318. [IF: 15.661; IF Ministeriale: 15.661].
  - 50) Rumba-Rozenfelde I, Saulite I, Rubene A, Razuka-Ebela D, Maija-Butnere M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Latvian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 259-265. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 51) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, Kasapcopur O, Schneider R, Anton J, Barash J, Berner R, Corona F, Cuttica R, Fouillet-Desjonquieres M, Fischbach M, Foster HE, Foell D, Radominski SC, Ramanan AV, Trauzeddel R, Unsal E, Levy J, Vritzali E, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2018; 77(12):1710-1719. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 7.41].
  - 52) Rusoniene S, Panaviene V, Jankauskaitė K, Cvilik D, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Lithuanian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 275-282. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 53) Rutkowska-Sak L, Smolewska E, Zygmunt A, Kwiatkowska M, Gazda A, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Polish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 315-321. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 54) Scott C, Okong'o L, Brice N, Murless S, Slamang W, Fadlelmola A, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Afrikaans version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 19-27. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 55) Shafaie N, Ziaee V, Aghighi Y, Raees Karami SR, Moradinejad MH, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Farsi version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 171-178. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 56) Sherman G, Nemet D, Moshe V, Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo, Ruperto Nicolino, Uziel Y; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Disease activity, overweight, physical activity and screen time in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2018; 36: 1110-1116. [IF: 3.201; IF Ministeriale: 3.2].
  - 57) Susic G, Vojinovic J, Vijatov-Djuric G, Stevanovic D, Lazarevic D, Djurovic N, Novakovic D, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Serbian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 347-354. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].

- 
- 58) Swart J, Giancane Gabriella, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, Panaviene V, Bader-Meunier B, Anton J, Nielsen S, De Benedetti F, Kamphuis S, Staņėviča V, Tracahana M, Ailioaie LM, Tsitsami E, Klein A, Minden K, Foeldvari I, Haas JP, Klotsche J, Horne AC, Consolaro A, Bovis F, Bagnasco F, Pistorio Angela, Martini Alberto, Wulffraat N, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), BiKeR and the board of the Swedish Registry. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY* 2018; 20: 285. [IF: 4.269; IF Ministeriale: 4.8].
- 59) Toplak N, Avcin T, Camernik M, Hren M, Sever M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Slovene version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 363-369. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 60) Uziel Y, Sherman G, Rabinowicz N, Harel L, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Hebrew version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 227-233. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 61) van Dijkhuizen EHP, Egert T, Egert Y, Costello W, Schoemaker C, Fernhout M, Kepic M, Martini Alberto, Scala Silvia, Rotstein-Grein I, Vastert SJ, Wulffraat NM. Patient's experiences with the care for juvenile idiopathic arthritis across Europe. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16: 10. [IF: 2.543; IF Ministeriale: 4.8].
- 62) Vanoni F, Federici S, Ant3n J, Barron KS, Brogan P, De Benedetti F, Dedeoglu F, Demirkaya E, Hentgen V, Kallinich T, Laxer R, Russo R, Toplak N, Uziel Y, Martini Alberto, Ruperto Nicolino, Gattorno Marco, Hofer M; for Eurofever and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). An international delphi survey for the definition of the variables for the development of new classification criteria for periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis (PFAPA). *Pediatric Rheumatology* 2018; 16: 27. [IF: 2.543; IF Ministeriale: 4.8].
- 63) Vargova V, Dallos T, Leřciřinova M, Mrazik P, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Slovak version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 355-361. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 64) Varnier GC, Rosina S, Ferrari C, Pistorio Angela, Consolaro Alessandro, Bovis F, Dalpra S, Pilkington C, Maillard S, Civino A, Tsitsami E, de Inocencio J, Jelusic M, Vojinovic J, Espada G, Makay B, Katsicas MM, Pratsidou-Gertsi P, Lazarevic D, Rao AP, Marafon DP, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Development and Testing of a Hybrid Measure of Muscle Strength in Juvenile Dermatomyositis for Use in Routine Care. *ARTHRITIS CARE & RESEARCH* 2018; 70(9): 1312-1319. [IF: 4.149; IF Ministeriale: 6].
- 65) Vilaiyuk S, Saponkanaporn S, Lerkvaleekul B, Pipatkullachart T, Mairiang D, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Thai version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 387-393. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 66) Wulffraat N, Kamphuis S, Swart JF, Vastert S, Van Dijkhuizen P, van Pelt P, van Dijk-Hummelman A, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; fo the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Dutch version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 139-146. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].

## **Potenzialità progetti - Anno 2018**

---

**FINANZIAMENTI PER PROGETTI DA PRIVATI**

<b>Denominazione progetto</b>	<b>Valore totale</b>	<b>Quota di competenza istituto</b>	<b>Anno assegnazione</b>
<b>Associazione Donatori di Midollo Osseo</b>			
Anemia di Fanconi, studio dei meccanismi metabolici-Mantenimento e sviluppo della attività di laboratorio sulle citopenie in età pediatrica e studio della lunghezza del telomero-Diagnostica citofluorimetrica a flusso in ALPS e citopenie autoimmuni	€ 95.560,00	€ 95.560,00	2018
Studio genetico ed ematologico in pazienti affetti da sindrome linfoproliferativa autoimmune	€ 26.000,00	€ 26.000,00	2018
Implementazione dei registri ed assistenza di pazienti con insufficienze midollari ed altre emopatie dell'infanzia	€ 7.360,00	€ 7.360,00	2018
<b>Associazione per la Ricerca sui Tumori Cerebrali del Bambino</b>			
Ricerca genetica-traslazionale sui tumori cerebrali pediatrici al fine di caratterizzare nuovi fattori diagnostici prognostici o teranostici	€ 45.055,00	€ 45.055,00	2018
Ricerca genetica-traslazionale sui tumori cerebrali pediatrici e gestione studi clinici di fase I e II con nuovi farmaci oncologici	€ 15.055,00	€ 15.055,00	2018
<b>Compagnia di San Paolo</b>			
Le cellule staminali del sangue nei guariti di leucemia	€ 247.340,00	€ 247.340,00	2014
<b>European Cystic Fibrosis Society</b>			
Additional Research Capacity Award for ECFS-CTN sites	€ 17.200,00	€ 17.200,00	2018
<b>Compagnia di San Paolo</b>			
Nuove strategie nella diagnosi e nel trattamento della sindrome nefrosica nel bambino	€ 128.000,00	€ 128.000,00	2016
La restrizione calorica quale strategia terapeutica per riprogrammare il metabolismo del cancro e l'immunità anti-tumorale	€ 178.000,00	€ 178.000,00	2016
Ruolo degli ectoenzimi nella nicchia midollare del mieloma multiplo: implicazioni per la immunoterapia	€ 180.000,00	€ 180.000,00	2016
Generazione ed espansione di iLC per terapie cellulari a partire da induced pluripotent stem cells (ips) ed altre fonti di progenitori ematopoietici	€ 180.000,00	€ 180.000,00	2016

Biobanca di cellule staminali pluripotenti indotte: una risorsa per lo studio delle malattie rare dell'età pediatrica	€ 180.000,00	€ 180.000,00	2016
Plasticità ed eterogeneità delle cellule staminali tumorali nel neuroblastoma umano	€ 167.000,00	€ 167.000,00	2018
Progetto GENIUS-GENETIC Innovation to understand stroke. NGS per l'analisi genetica, la terapia e il follow-up multi-specialistico dei bambini con stroke	€ 150.000,00	€ 150.000,00	2018
<b>AIRC</b>			
Prediction of liver adenoma and carcinoma onset by assessment of miRNA in the blood	€ 157.356,00	€ 157.356,00	2015
Zoledronic acid as therapeutic tool to prevent leukemic relapse by boosting gd T cell functions in transplanted children	€ 344.000,00	€ 344.000,00	2016
Targeted therapy of Neuroblastoma with non-coding small RNA combination	€ 273.000,00	€ 273.000,00	2016
Hypoxia signatures in primary tumors and blood exosomes are prognostic biomarkers for neuroblastoma patients	€ 224.000,00	€ 224.000,00	2016

**PROGETTI FINANZIATI DA ENTI PUBBLICI O FONDAZIONI**

Denominazione progetto	Valore totale	Quota di competenza istituto	Anno assegnazione
<b>Fondazione Umberto Veronesi</b>			
Molecular biomarkers of the response of high-risk neuroblastoma patients to induction chemotherapy: assessment of exosomal protein profile in liquid biopsies	€ 27.000,00	€ 27.000,00	2018
RNAi-based therapy to potentiate the efficiency of conventional chemotherapy	€ 22.500,00	€ 22.500,00	2018
<b>Fondazione Italiana per la lotta al Neuroblastoma</b>			
Attività Clinica nel Neuroblastoma	€ 87.000,00	€ 87.000,00	2018

<b>Fondazione Telethon</b>			
Genetics, physiopathology and therapeutic options in a novel monogenic multisystem inflammatory disorder due to DNase II deficiency	€ 93.000,00	€ 93.000,00	2016
Role of the novel presynaptic protein PRRT2 in neuronal physiology and in the pathogenesis of paroxysmal neurological disorders	€ 136.000,00	€ 136.000,00	2013
<b>FILSE (Finanziaria Ligure per lo Sviluppo Economico)</b>			
Intelligenza artificiale per estrarre informazione diagnostica nell'imaging complesso (MATRIX)	€ 61.183,00	€ 61.183,00	2017
<b>CARIPO</b>			
Role and therapeutic potential of microRNAs in non small cell lung cancer (NSCLC)	€ 215.000,00	€ 25.000,00	2017
Cardiac and skeletal caveolinopathies: a molecular and functional ANALYSIS of alteratiNs in membrane excitability CHANNEL	€ 404.076,00	€ 65.000,00	2015
<b>National Institutes of Health (NIH)</b>			
Genetics of human renal hypoplasia	€ 441.250,00	€ 41.881,00	2008
Advancing Clinical Research in Primary Glomerular Diseases	€ 671.080,00	€ 169.000,00	2013
Genomics of Mammalian Posterior Urethral Valves (PUV)	€ 523.545,00	€ 30.000,00	2017
<b>Unione Europea</b>			
Anti-biopharmaceutical immunization: prediction and analysis of clinical relevance to minimize the risk (ABIRISK)	€ 18.170.217,00	€ 422.175,00	2012
New approach to treatment of the blinding disease Retinopathy of Prematurity (ROP) -PREVENT-ROP-	€ 5.990.236,00	€ 421.454,00	2012
Model-Driven European Paediatric Digital Repository (MD-PAEDIGREE)	€ 11.869.000,00	€ 307.960,00	2013
PanCare Studies in Fertility and Ototoxicity to Improve Quality of Life after Cancer during Childhood, Adolescence and Young Adulthood (PanCareLIFE)	€ 5.998.279,00	€ 200.819,00	2013
European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnostics and Treatment (ExPO-r-Net)	€ 1.499.343,00	€ 37.284,00	2014



Development and Epilepsy - Strategies for Innovative Research to improve diagnosis, prevention and treatment in children with difficult to treat Epilepsy (DESIRE)	€ 11.995.646,00	€ 192.600,00	2015
Novel therapeutic approaches for the treatment of cystic fibrosis based on small molecule transmembrane anion transporters (TAT-CF)	€ 4.591.288,00	€ 390.000,00	2016
<b>Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking</b>			
Conect4children (COllaborative Network for European Clinical Trials For Children) -c4c-	€ 67.000.000,00	€ 571.250,00	2018

# Seminari 2018

---

SERVIZIO PROPONENTE	NOME RELATORE	TITOLO
U.O.C. Neurologia Pediatria e Malattie Muscolari	Vincenzo Damiano Salpietro	Genetics of early-onset synaptopathies and neurodevelopmental disorders
UOC Gastroenterologia Pediatria ed Endoscopia Digestiva Centro di Riferimento Regionale per la Malattia Celiaca	Stefano Guandalini	A chi serve la dieta senza glutine? Fatti e miti
Direzione Scientifica	Tavola Rotonda	<b>SCIENCE CLUB:</b> Biomedicinal large- scale data - second part
UOSD Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Toni Andreu	The European Research Infrastructure of Transational Medicine (EATRIS): an opportunity for development novel models of biomedical research
UOSD Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Gabriella Viero	Brand-new ribosome profiling approaches to unfold the role of SMN protein in controlling ribosome biology and translation: implications for Spinal Muscular Atrophy (SMA)
UOSD Centro Trapianto Midollo Osseo Dipartimento di Pediatria	Fausto Baldanti Patrizia Comoli	1) Diagnosi e monitoraggio molecolare di CMV, EBV, Adenovirus, HHV6 nell'ospite immunocompromesso; 2) Terapia con linfociti T virus specifici (CTL)
Direzione Scientifica	Pierre Miossec	Local and systemic effects of IL-17 with focus on vessels, liver and muscle
Direzione Scientifica	Alberto Mantovani	Immunità, immunoterapia e cancro: ritorno dal futuro

U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Francesco Danilo Tiziano	Quando presto è bene: l'atrofia muscolare spinale al tempo degli screening di popolazione
U.O.C. Genetica Medica U.O.S.D. Laboratorio Neurogenetica e Neuroscienze U.O.S.D. Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze	Diego Muzzini	Bringing Unprecedented Resolution to Biology with 10X Genomics Single Cell Analysis
Direzione Scientifica	Alain Fischer	Evolution and immunopathology
Direzione Scientifica U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale	Chiara Romagnani	Recognition strategies of innate lymphoid cells (ILC)
Direzione Scientifica	Arcieri Romano, Atkinson Arthur J, Bombardieri Stefano, Garattini Silvio, Giaquinto Carlo, Martini Alberto, Martinoli Carlo, Norga Koen, Panei Pietro, Ponticelli Claudio, Rossi Paolo, Ruperto Nicolino, Saint Raymond Agnes, Turchetti Giuseppe, Turner Mark, Vicaud Eric	Clinical Pharmacology - a tribute to Dr Ornella Della Casa Alberighi

## **Trials Clinici - Anno 2018**

### **Comitato Etico Regionale della Liguria**

Dal **1 gennaio 2018**, ai sensi della delibera di Giunta Regionale n. 973 del 30/11/2017, ha assunto la seguente composizione:

#### **3 Clinici**

Alberto Sobrero, Carlo Serrati, Lionello Parodi

#### **1 Medico di Medicina Generale**

Giuseppe Fabio Stellini

#### **2 Pediatri**

Mario Fiscella, Marco Gattorno

#### **1 Biostatistico**

Francesca Lanteri

#### **1 Farmacologo**

Luigi Robbiano

#### **1 Farmacista**

Carniglia De Carli

#### **1 Esperto in materia giuridico e assicurativa o medico legale**

Paolo Gianatti

#### **1 Esperto di bioetica**

Rosagemma Ciliberti

#### **1 Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie**

Milko Zanini

#### **1 Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti**

Liliana Freddi

#### **1 Esperto in dispositivi medici**

Giorgio Ghigliotti

#### **1 Ingegnere clinico in relazione all'area medico-chirurgica del DM**

Gino Spada

#### **1 Esperto in nutrizione in relazione studio prodotti alimentari**

Fabrizio Gallo

#### **1 Esperto clinico del settore per nuove procedure tecniche diagnostiche terapeutiche**

Niccolò Patroniti

#### **1 Esperto in genetica per studi di genetica**

Paola Ghiorzo

Sono membri di diritto, esclusivamente in relazione agli studi svolti nella propria sede, il Direttore Sanitario o un suo sostituto permanente e, nel caso degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, il Direttore Scientifico della istituzione sede della sperimentazione.

**Presidente:** Avv. Paolo Gianatti

**Sostituto del Presidente:** Dr. Prof. Carlo Serrati

Il Comitato Etico Regionale si avvale di una Segreteria articolata in Segreteria Regionale, Segreteria Amministrativa e Segreteria Tecnico-scientifica.

Anno parere def	Titolo studio	UO
2017	Studio di fase 3, in aperto, randomizzato, multicentrico, della durata di 12 mesi per valutare l'efficacia e la sicurezza di MOD-4023 somministrato settimanalmente rispetto alla terapia giornaliera con Genotropin® nei bambini pre-puberli con deficit di ormone della crescita.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2017	Studio osservazionale a lungo termine sulla sicurezza e l'efficacia di Translarna nelle cure abituali.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2017	Studio osservazionale retrospettivo e prospettico multicentrico su soggetti affetti da istiocitosi a Cellule di Langerhans-(ICL).	Oncologia
2017	Studio osservazionale retrospettivo-prospettico multicentrico in pazienti affetti da Anemia di Blackfan-Diamond.	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2017	Valutazione dell'efficacia del programma Circle of Security-Parenting (COS-P) con genitori di bambini nati pretermine.	Patologia Neonatale
2017	A randomized, double-blinded, parallel-group, placebo-controlled clinical study of the efficacy and safety of an oral nutraceutical (Lertal®) as an add-on to standard therapy for allergic rhinoconjunctivitis in pediatrics.	Centro Allergologia
2017	Studio V.E.E.I.N (Vascular Echographic Evaluation Infants and Neonates).	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica
2017	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?	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica
2017	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.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2017	Studio osservazionale prospettico per la valutazione di incidenza, severità e outcome della GVHD cronica secondo i criteri della Consensus Conference NIH del 2015.	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2017	Studio osservazionale retrospettivo degli esiti del trattamento, per uso compassionevole, con ivacaftor/lumacaftor (Orkambi) in pazienti affetti da Fibrosi Cistica con omozigosi deltaF508.	Centro Fibrosi Cistica
2017	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.	Centro di Neuro-Oncologia
2017	Posterior reversible encephalopathy syndrome nei pazienti afferenti all'Istituto Gaslini.	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2017	Studio di estensione multicentrico, in aperto volto a valutare la sicurezza a lungo termine di PF-06252616 nei ragazzi con la distrofia muscolare di Duchenne.	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
2017	Studio randomizzato di radioterapia, nimotuzumab e vinorelbina concomitanti e re-irradiazione alla recidiva rispetto a radioterapia a più cicli elettiva con vinorelbina e nimotuzumab concomitanti, in bambini e adolescenti con nuova diagnosi glioma diffuso intrinseco del ponte (DIPG).	Centro di Neuro-Oncologia

2017	Fase 2 in aperto, multicentrico, efficacia, sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica Studio di ANF-RhoTM in pazienti con neutropenia cronica.	Ematologia
2017	Talidomide: un nuovo trattamento immunologico per modificare la storia del morbo di Crohn a esordio pediatrico: una nuova proposta da un gruppo di ricerca pediatrico consolidato.	Gastroenterologia pediatrica ed endoscopia digestiva
2018	Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Alogliptin rispetto al placebo in soggetti pediatrici con diabete mellito di tipo 2.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2017	Studio in aperto, multicentrico, a gruppi paralleli per confrontare la farmacocinetica (PK), la farmacodinamica (PD) e la sicurezza di febuxostat tra pazienti pediatrici ( $6 \leq \text{età} < 18$ ) e adulti.	Oncologia
2018	Studio di fase I, multicentrico, in aperto, non randomizzato di incremento della dose di regorafenib (BAY 73-4506) in pazienti pediatrici affetti da tumori maligni solidi ricorrenti o refrattari alla terapia standard.	Oncologia
2017	Messa a punto e validazione della versione sistemica del JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), indicatore dell'attività di malattia per l'artrite idiopatica giovanile sistemica.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2017	ATP extracellulare e cellule Y regolatorie: nuovi bersagli terapeutici nella Distrofia Muscolare dei Cingoli da deficit di alfa-Sarcoglicano (LGMD2D).	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2017	Indicatori genetici e biumorali predittivi della diagnosi, severità e risposta al trattamento nei pazienti con sindrome da attivazione macrofagica (MAS) e con linfoistiocitosi emofagocitica secondaria (sHLH): studio osservazionale prospettico.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2017	Studio Non Interventistico Retrospectivo 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.	Centro di Emostasi e Trombosi
2017	Studio osservazionale e di coorte trasversale sulla storia naturale e sullo spettro fenotipico della malattia di Farber.	Centro Malattie Rare
2017	Studio randomizzato, controllato con placebo per valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e effetti sulla formazione di osso eterotopico di REGN2477 in pazienti con fibrodisplasia ossificante progressiva.	Centro Malattie Rare
2017	Studio di Fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico, con ruxolitinib versus la miglior terapia disponibile in pazienti con malattia del trapianto contro l'ospite cronica refrattaria ai corticosteroidi, dopo trapianto allogenico di cellule staminali (REACH 3).	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2017	Effetti dell'utilizzo di un sistema per la valutazione ed il training del controllo posturale in bambini che presentano deficit del controllo del capo e del tronco: studio pilota.	Medicina Fisica e Riabilitazione
2017	Valutazione del dolore oro-facciale e Disordini Temporo-Mandibolari in pazienti affette da Sindrome Fibromialgica Giovanile.	Odontostomatologia



2018	Studio degli aspetti cognitivi e relazionali nella sindrome di Turner in età evolutiva.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2017	Studio Ve.N.A Vein Newborn Assessment.	Patologia Neonatale
2017	Velocità di crescita, statura definitiva, mineralizzazione ossea e composizione corporea in una corte monocentrica di soggetti con difetto di ormone della crescita in età pediatrica secondario a tumore cerebrale.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2010	Studio dei sistemi di trasporto ionico nell'epitelio bronchiale umano.	Genetica Medica
2011	Partecipazione del Centro Fibrosi Cistica di Genova al Registro Italiano di Fibrosi Cistica presso l'Istituto Superiore di Sanità.	Centro Fibrosi Cistica
2011	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®.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2012	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.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2011	Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini e valutazione dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in pediatria.	Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso
2011	Studio molecolare dei disordini genetici associati ad alterazioni del gene RET.	Genetica Medica
2011	Validazione, caratterizzazione e bersagliamento selettivo di nuovi marcatori tumorali in pazienti affetti da neuroblastoma.	Lab. Oncologia
2010	Validazione del dosaggio di anticorpi circolanti verso neo-autoantigeni glomerulari (SOD2, AR, PLA2r) come biomarker surrogato della evoluzione della glomerulo nefrite membranosa.	Nefrologia e Trapianto di rene
2011	Farmacovigilanza in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (Pharmachild). Un registro di PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) e PRES (Pediatric Rheumatology European Society).	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2011	Registry for patients with Niemann-Pick Type C Disease.	Centro Malattie Rare
2010	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 polyarticular or polyarticular course juvenile idiopathic arthritis (JIA) - STRIVE.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2009	EUROFEVER. La Rete Europea EULAR/PreS per la creazione di un registro relativo alla classificazione delle malattie auto infiammatorie in età pediatrica.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2009	Programma internazionale, osservazionale, non interventistico, volontario sulle Malattie da accumulo lisosomiale.	Centro Malattie Rare
2008	Impiego del materiale della BIT - Biobanca Integrata Tessuto-genomica - dell'Istituto "G. Gaslini" per diagnosi e ricerca.	Lab. Biologia Molecolare
2009	A multicentre, prospective, long-term, registry of pediatric patients with Crohn's disease.	Gastroenterologia pediatrica ed endoscopia digestiva
2009	Pediatric chronic kidney disease and cardiovascular complications.	Nefrologia e Trapianto di rene

2007	Analisi proteomica degli effluenti peritoneali in pazienti trattati con dialisi peritoneale ciclica continua (CCPD). Biocompatibilità e funzioni anti-ossidanti.	Centro di Dialisi
2006	Uso del filgrastim peghilato nelle neutropenie croniche severe.	Ematologia
2003	Registro internazionale delle neutropenie croniche gravi.	Ematologia
2003	Tumore di Wilms 2003-11-13. Protocollo diagnostico-terapeutico.	Oncologia
2006	Protocollo terapeutico AIEOP-LH 2004.	Oncologia
2008	Norme per la gestione del materiale biologico e per il suo impiego a scopo diagnostico e di ricerca nel neuroblastoma.	Oncologia
2005	Protocollo per i pazienti con rhabdomyosarcoma non metastatico in età pediatrica.	Oncologia
2004	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.	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2007	Interfant 2006 per il trattamento dei bambini di età inferiore ad 1 anno affetti da leucemia linfoblastica acuta.	Ematologia
2009	Anticorpo monoclonale anti TNF (Etanercept) per il trattamento della GvHD acuta refrattaria alla terapia steroidea di prima linea.	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2009	Valutazione preclinica di piccole molecole come potenziali agenti terapeutici in Anemia di Fanconi.	Ematologia
2010	Raccolta di dati clinici nell'ambito di diagnostica comprensiva di Anemia di Fanconi: creazione di un database clinico-biologico.	Ematologia
2009	Treatment study for children and adolescents with acute Promyelocitic Leukemia.	Ematologia
2008	Progetto Pensiero: centralizzazione istologica ed attivazione del Registro nazionale dei Tumori del Sistema nervoso Centrale.	Centro di Neuro-Oncologia
2010	Ricerca del glucano nel liquor in una popolazione di soggetti in trattamento per leucemia linfoblastica acuta/linfoma non Hodgkin.	Ematologia
2011	A SIOPEX 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.	Oncologia
2011	Valutazione del profilo metabolomico in siero e urina di pazienti con Anemia di Fanconi.	Ematologia
2011	Follow-up dei pazienti a rischio per bronchiolite obliterante dopo trapianto di cellule staminali allogeniche.	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2011	Espressione di ABCB1/P-glycoprotein come fattore per la stratificazione biologica dell'osteosarcoma non metastatico delle estremità: studio prospettico.	Oncologia
2012	European low and intermediate risk neuroblastoma - SIOPEX study.	Oncologia
2008	A multi-site RCT comparing regional and general anaesthesia for effects on neurodevelopmental outcome and apnoea in infants.	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica

2014	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)	Epidemiologia, Biostatistica
2014	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.	Patologia Neonatale
2014	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 pediatriche affetti da Diabete Mellito di tipo II scarsamente compensati.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2015	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).	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2015	Sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS) e malattie ALPS correlate: creazione di una rete nazionale (ALPS.IT.NET).	Ematologia
2015	Donne con ridotto dosaggio di fattore della coagulazione VIII o IX con o senza sintomi emorragici.	Centro di Emostasi e Trombosi
2014	Le cellule staminali del sangue nei guariti di leucemia.	Lab. Cellule Staminali post natali e terapie cellulari
2014	Studio dei geni di staminalità in pazienti trapiantati con cellule staminali ematopoietiche: valutazione dell'espressione genica a time points dopo trapianto.	Lab. Cellule Staminali post natali e terapie cellulari
2014	Studio dell'attività immunoregolatoria delle cellule staminali mesenchimali sulle cellule dell'immunità innata.	Lab. Immunologia Clinica e Sperimentale
2015	Protocollo di studio multicentrico prospettico osservazionale sui sintomi muscoloscheletrici all'esordio in oncologia pediatrica e fattori predittivi nella diagnosi differenziale con l'AIG.	Ematologia
2015	Sicurezza ed efficacia dell'inalazione di bicarbonato in pazienti con Fibrosi Cistica.	Centro Fibrosi Cistica
2005	Inoculazione di tossina botulinica per il trattamento dell'acalasia dello sfintere anale interno.	Chirurgia Pediatrica
2007	Efficacia e tollerabilità di due terapie sostitutive in casi di amenorrea successiva a trattamento antiblastico in età pediatrica.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2006	Studio sulla storia naturale dello sviluppo del diabete di tipo 1.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2010	Kuvan® Adult Maternal Paediatric European Registry.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2010	Studio della massa ossea e composizione corporea in neonati e lattanti con diverse tipologie di crescita intrauterine.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2004	Istituzione di Biobanca per pazienti affetti da malattie reumatiche dell'età pediatrica.	Clinica Pediatrica e Reumatologia

2012	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.	Centro Fibrosi Cistica
2012	Haemophilic arthropathy (HA) and ultrasound (US): development and first validation steps of the simplified haemophilia early arthropathy detection with ultrasound (HEAD-US) score.	Direzione Scientifica
2012	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.	Ematologia
2012	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 pediatriche con Linfocitocitosi Emofagocitica primaria (HLH) riattivata.	Ematologia
2012	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.	Oncologia
2012	International Pediatric Peritoneal Biopsy Study in Children.	Centro di Dialisi
2012	Protocollo prospettico di studio del parenchima renale con sequenza DWI-MR nelle infezioni alte delle vie urinarie per la ricerca di focolai parenchimali.	Nefrologia e Trapianto di rene
2012	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.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2012	Valutazione dell'evoluzione clinica dei bambini con artrite idiopatica giovanile trattati con etanercept presso i centri italiani di reumatologia pediatrica.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2012	Prevalenza della resistenza ai macrolidi in Mycoplasma pneumoniae in una popolazione pediatrica affetta da infezioni delle vie aeree inferiori.	Pneumologia pediatrica ed endoscopia respiratoria
2012	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.	Centro Allergologia
2013	Studio in doppio cieco su efficacia e sicurezza dell'inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 tadalafil in pazienti pediatriche con ipertensione arteriosa polmonare.	Cardiologia
2013	An observational registry of abatacept in patients with juvenile idiopathic arthritis.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2013	Comparazione tra esame ecografico e risonanza magnetica nei pazienti con artrite idiopatica giovanile.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2013	Studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, di SBC-102 in pazienti con carenza di lipasi acida lisosomiale.	Centro Malattie Rare

2013	Progetto IPERN (Italian PEdiatric Rheumatology Network) - Registro online per lo studio dei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile in trattamento con farmaci biologici.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2012	Studio clinico multicentrico, prospettico, randomizzato per il trattamento dei pazienti con osteosarcoma in recidiva.	Oncologia
2013	Utilizzo della ciclofosfamide dopo trapianto aploidentico di cellule staminali aploidentico midollari emopoietiche non t depletato.	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2013	Multinational European Trial Children with Opsoclonus Myoclonus Syndrome/ Dancing Eye Syndrome.	Oncologia
2013	Screening per lesioni precursori di carcinoma di cellule squamose nella cavità orale di pazienti affetti da Anemia di Fanconi in Italia.	Ematologia
2013	Studio osservazionale, non interventistico, multicentrico, multinazionale su pazienti affetti da Sindrome Emolitico-Uremica Atipica (aHUS Registry).	Nefrologia e Trapianto di rene
2014	Profilassi antibiotica e danno renale nelle anomalie congenite del rene e delle vie urinarie.	Nefrologia e Trapianto di rene
2012	Sequenziamento dell'intero genoma e/o esoma in casi familiari e sporadici di Difetti del Tubo Neurale mediante sequenziamento massivo di nuova generazione (NGS).	Neurochirurgia
2012	La Risonanza Magnetica Total-Body nella valutazione del paziente affetto da dermatomiosite giovanile.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2012	Studio molecolare dei disordini genetici associati ad alterazioni del gene PHOX2B.	Genetica Medica
2013	Studio di fase II, multicentrico, non controllato per valutare l'efficacia e la sicurezza di nilotinib per via orale in pazienti pediatriche affette 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.	Ematologia
2013	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.	Oncologia
2013	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 $\gamma$ ).	Ematologia
2013	International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL2010.	Ematologia
2013	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).	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2013	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.	Chirurgia Pediatrica

2014	Preservazione della fertilità in pazienti che effettuino terapie gonadotossiche.	Oncologia
2014	Studio di registro prospettico di pazienti con tumore neuroblastico periferico e invasione del canale spinale.	Epidemiologia, Biostatistica
2014	Studio di sorveglianza a lungo termine su latanoprost per il monitoraggio delle alterazioni dell'occhio in termini di iperpigmentazione nelle popolazioni pediatriche.	Oculistica
2014	Protocollo di Studio Osservazionale Retrospektivo sui soggetti fuori terapia dopo tumore pediatrico - Registro Ospedaliero dei Centri della Associazione Italiana Ematologia Oncologica Pediatrica (AIEOP).	Epidemiologia, Biostatistica
2014	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.	Centro Malattie Rare
2014	Studio non interventistico sulla storia naturale di soggetti con Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP).	Centro Malattie Rare
2015	Protocollo di studio osservazionale retrospettivo-prospettico sui soggetti arruolati nei centri AIEOP e IPINET	Lab. Cellule Staminali post natali e terapie cellulari
2015	Protocollo di studio osservazionale retrospettivo-prospettico sui soggetti arruolati nei centri AIEOP e IPINET.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2014	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.	Centro di Emostasi e Trombosi
2014	Validazione del dosaggio di anticorpi circolanti verso neo-autoantigeni glomerulari come biomarker surrogato dell'evoluzione della glomerulonefrite lupica.	Nefrologia e Trapianto di rene
2014	CureGN: Cure Glomerulonephropathy Network.	Nefrologia e Trapianto di rene
2015	Studio in aperto, con arruolamento di soggetti di età compresa fra i 6 e meno di 18 anni, affetti da dolore che richieda un trattamento con oppiacei a rilascio prolungato, al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia del tapentadolo PR vs. la morfina PR, seguito da estensione in aperto.	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica
2014	PanCareLIFE (PCL): PanCare Studies in Fertility and Ototoxicity to improve Quality of Life after Cancer during childhood, Adolescence and Young Adulthood.	Epidemiologia, Biostatistica
2015	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.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2015	Validazione degli studi diagnostici con Risonanza Magnetica 3T nell'ambito del neuroimaging pediatrico e fetale: comparazione con studi eseguiti su magneti a basso campo (1,5 T).	Neuroradiologia
2015	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.	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

2015	I-GRO: Individualized Growth Response Optimization: Utilizzo nella Pratica Clinica.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2015	Studio osservazionale, prospettico, per identificare biomarkers dello stress ossidativo e dell'infiammazione nel neonato a termine e prematuro. Effetti della caffeina come antiossidante nei nati pretermine.	Patologia Neonatale
2015	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.	Patologia Neonatale
2015	Ofatumumab in children with steroid- and calcineurin-inhibitor-resistant nephrotic syndrome: a double-blind randomized, controlled, superiority trial.	Nefrologia e Trapianto di rene
2015	Ofatumumab versus Rituximab in children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: an open-label, randomized, controlled, superiority trial.	Nefrologia e Trapianto di rene
2015	Development of an internationally agreed minimal dataset for Juvenile Dermatomyositis (JDM) for clinical and research use.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2015	GIGA-Kids-genomics of IgAN-related disease in kids.	Nefrologia e Trapianto di rene
2015	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.	Ematologia
2015	Studio clinico randomizzato di Fase IIb A su bevacizumab aggiunto a temozolomide ± irinotecan in bambini con neuroblastoma refrattario recidivato - Studio BEACON-Neuroblastoma.	Oncologia
2015	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.	Ematologia
2015	Protocollo per la leucemia acuta mieloide in età pediatrica.	Ematologia
2015	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.	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
2015	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.	Neuropsichiatria Infantile

2005	EpSSG NRSTS 2005 - a protocol for Localized Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas.	Oncologia
2016	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.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2015	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.	Oncologia
2015	Protocollo di studio multicentrico prospettico osservazionale sui sintomi muscoloscheletrici all'esordio in oncologia pediatrica e fattori predittivi nella diagnosi differenziale con l'AIG.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2015	Registro Sindrome di Poland (RESIPO).	Epidemiologia, Biostatistica
2015	Proposal and validation of a Magnetic resonance-based semi-quantitative score for Spinal canal invasion in neuroblastoma.	Neuroradiologia
2015	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.	Neuropsichiatria Infantile
2015	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).	Radiologia Clinica
2015	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.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2015	Validazione del sistema di pletismografia a luce strutturata nella definizione del pattern respiratorio nelle patologie pediatriche neuromuscolari.	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
2015	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 F508del-CFTR.	Centro Fibrosi Cistica
2015	Studio di terapia ottimale per l'eradicazione di Pseudomonas in fibrosi cistica (TORPEDO-FC).	Centro Fibrosi Cistica
2015	Affidabilità del test di stimolo al glucagone nella diagnosi di deficit di ormone di crescita durante il periodo di transizione.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2016	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).	Centro di Neuro-Oncologia
2015	Studio farmacologico prospettico sulla malattia veno-occlusiva epatica in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2015	La fatigue nel bambino e nell'adolescente sottoposto a chemioterapia.	Oncologia, Ematologia e Trapianto di Midollo
2016	Biomarker assessment of the radiation-related cancer risks in patients with congenital heart disease.	Cardiologia



2016	Il targeting metabolico delle cellule tumorali e/o effettrici quale strategia per aumentare l'efficacia terapeutica di protocolli di immunoterapia adottiva.	Lab. Oncologia
2015	Analisi della prevalenza della malattia di Gaucher in pazienti pediatrici selezionati tramite un appropriato algoritmo diagnostico.	Ematologia
2015	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, rhabdomyosarcoma e/o altri tumori solidi con nota deregolazione della via ErbB indipendentemente dalla istologia tumorale.	Oncologia
2015	Valutazione della terapia assistita dell'arto superiore in pediatria.	Medicina Fisica e Riabilitazione
2015	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.	Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso
2016	Studio di estensione in aperto per pazienti con atrofia muscolare spinale che hanno partecipato precedentemente agli studi sperimentali su ISIS 396443.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2016	Studio retrospettivo sull'impiego di emocomponenti in cardiocirurgia pediatrica.	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica
2016	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).	Ematologia
2016	Second study of cardiac involvement in ATP1A3-related syndromes.	Neuropsichiatria Infantile
2016	EULAR Web Library Imaging: creazione di una libreria web di immagini di lesioni/anomalie muscolo scheletriche di pazienti con patologie pediatriche reumatiche.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2016	Second international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in children and adolescent.	Oncologia
2016	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.	Centro di Emostasi e Trombosi
2016	Progetto pilota passaporto clinico.	Neuropsichiatria Infantile
2016	Registro Nazionale della Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a mutazioni dei geni SCN1A e PCDH19.	Neuropsichiatria Infantile
2016	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 ideopatica giovanilepoliarticolare (AIGp), seguito da una fase di estensione.	Clinica Pediatrica e Reumatologia

2016	Studio interventistico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, principio attivo di confronto (fluoxetina), a dose fissa di vortioxetina in pazienti pediatriche di età compresa tra 7 e 11 anni con disturbo depressivo maggiore (DDM).	Neuropsichiatria Infantile
2016	Studio interventistico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, principio attivo di confronto (fluoxetina), a dose fissa di vortioxetina in pazienti pediatriche di età compresa tra 12 e 17 anni con disturbo depressivo maggiore (DDM).	Neuropsichiatria Infantile
2016	Protocollo internazionale collaborativo per il trattamento delle Istiocitosi a Cellule di Langerhans.	Oncologia
2016	Valutazione del fenotipo immunologico in pazienti affetti da sindrome rohhadnet: studio osservazionale, multicentrico italiano.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2016	Studio osservazionale sull'analisi dei telomeri nei pazienti pediatriche con insufficienza midollare in confronto alla popolazione di riferimento.	Ematologia
2016	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.	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
2016	Studio di estensione, a lungo termine, in aperto, a dose flessibile, condotto con vortioxetina in bambini e adolescenti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) di età comprensiva fra 7 e 18 anni.	Neuropsichiatria Infantile
2016	Studio di estensione, a lungo termine, in aperto, a dose flessibile, condotto con vortioxetina in bambini e adolescenti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) di età comprensiva fra 7 e 17 anni.	Neuropsichiatria Infantile
2016	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.	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
2016	Studio osservazionale sull'incidenza delle lesioni da decubito nei nati pretermine, con età gestazionale $\leq$ 34 settimane, che necessitano di ricovero in Patologia e Terapia Intensiva Neonatale di supporto ventilatorio non invasivo mediante applicazione di nasalCPAP.	Patologia Neonatale
2016	Studio di fase I, in aperto, a dose singola, non randomizzato atto a valutare la farmacocinetica e la farmacodinamica di Edoxaban in soggetti pediatriche.	Centro di Emostasi e Trombosi
2016	A phase I Study of EPZ-6438 (an EZH2 Inhibitor Tazemetostat) in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory INI1-Negative Tumors or Synovial Sarcoma.	Centro di Neuro-Oncologia
2016	Studio di fase I/II, multicentrico, in aperto, a incremento progressivo della dose, sulla sicurezza e la farmacocinetica di cobimetinib in pazienti pediatriche e giovani adulti con tumori solidi precedentemente trattati.	Oncologia
2016	Registro osservazionale, longitudinale, prospettico, al lungo termine relativo a pazienti affetti da ipofosfatasia.	Centro Malattie Rare

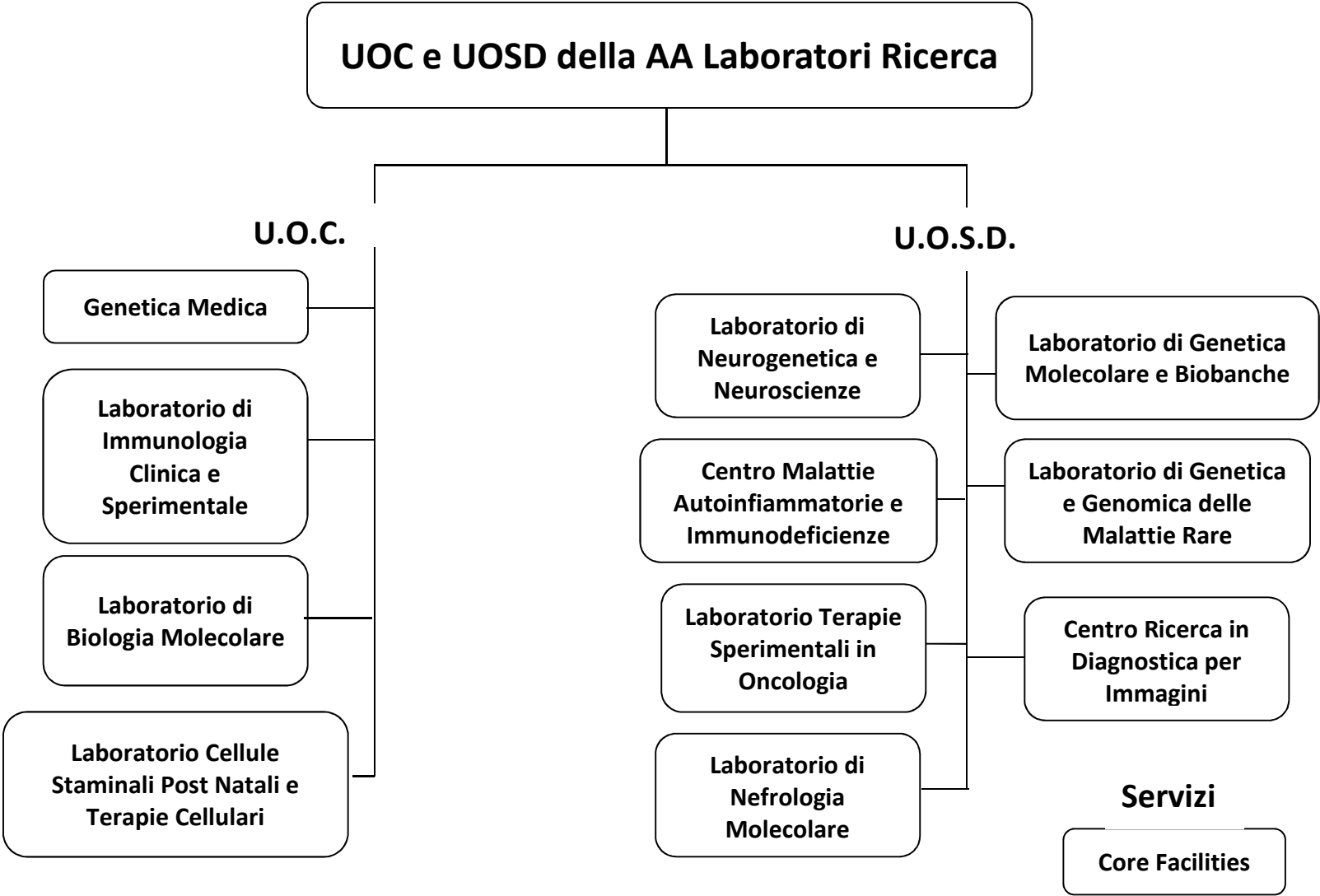
2016	Patient Engagement in Fibrosi Cistica: coinvolgimento attivo del paziente e del caregiver a confronto nel processo terapeutico.	Centro Fibrosi Cistica
2016	Studio randomizzato, prospettico in doppio cieco controllato verso placebo per la valutazione del numero, della durata e della gravità delle infezioni delle alte vie respiratorie in bambini ad elevato rischio di ricorrenza dopo trattamento standard con il lisato batterico "Paspas 3 mg compresse" nell'arco di un periodo di sei mesi di osservazione.	Pneumologia pediatrica ed endoscopia respiratoria
2016	A long term natural history study in Duchenne Muscular Dystrophy.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2016	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.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2016	Infusione di soluzioni gelatinose pazienti pediatrici fino a 12 anni di età.	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica
2016	Studio delle determinanti genetiche e strutturali nella patologia malformativa dei reni e delle vie urinarie.	Nefrologia e Trapianto di rene
2016	Registro Osservazionale Europeo di pazienti affetti da Fibrosi Cistica (VOICE).	Centro Fibrosi Cistica
2016	Trapianto Allogeneico di Cellule Staminali nei Bambini e negli Adolescenti con Leucemia Linfoblastica Acuta.	Ematologia
2016	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.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2016	Trattamento del deficit congenito FXIII, studio osservazionale, prospettico e multicentrico.	Centro di Emostasi e Trombosi
2016	Studio epidemiologico, osservazionale, prospettico multicentrico sui pazienti affetti da patologia neuromuscolare sottoposti ad anestesia o sedazione in Italia.	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica
2016	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.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2016	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.	Patologia Neonatale
2016	CD-GEMM (Celiac Disease Genomic, Environmental, Microbiome and Metabolomic) study.	Gastroenterologia pediatrica ed endoscopia digestiva
2016	Protocolli di ottimizzazione della dose nello studio con tomografia computerizzata multidetettore: studio multicentrico.	Radiologia Clinica
2016	Trial controllato randomizzato per valutare l'efficacia dell'ossigenoterapia con alti flussi vs ossigenoterapia a bassi flussi nella bronchiolite	Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso

2016	Sindrome di Silver Russell: correlazione genotipo-fenotipo e snc.	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2017	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).	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2017	Studio di estensione in aperto per valutare la sicurezza a lungo termine di ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) soluzione orale come terapia supplementare in bambini e adolescenti affetti dalla sindrome di Dravet.	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
2016	Soluzione ipertonica salina e acido ialuronico (Hyaneb®), studio multicentrico retrospettivo in pazienti affetti da Fibrosi Cistica.	Centro Fibrosi Cistica
2016	The European Pediatric Network for Haemophilia Management and the PedNet Haemophilia Registry.	Centro di Emostasi e Trombosi
2017	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.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2017	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 allogenic stem cell transplantation.	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2016	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.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2017	SIOP Ependimoma II - Un Programma Clinico Internazionale per la diagnosi e il trattamento di bambini, adolescenti e giovani adulti affetti da Ependimoma.	Centro di Neuro-Oncologia
2017	SIOP CNS GCTII: Studio prospettico per la diagnosi ed il trattamento di bambini, adolescenti e giovani adulti con tumori a cellule germinali intracranici.	Centro di Neuro-Oncologia
2018	Concordance between stress CMR and coronary angiography in pediatric patients with suspected coronary artery disease.	Radiologia Clinica
2018	Studio prospettico, multicentrico, con l'obiettivo di stratificare le terapie mediante metodiche avanzate di analisi del genoma in pazienti pediatrici.	Oncologia
2017	La qualità di vita nei soggetti adolescenti con fibrosi cistica: uno studio pilota osservazionale.	Dipartimento delle Professioni Sanitarie
2016	Associazioni non casuali di anomalie cromosomiche numeriche in neuroblastomi con profilo genomico numerico.	Lab. Oncologia
2016	Genetica e fenotipo nel bambino con disordini funzionali gastrointestinali (FGIDs).	Gastroenterologia pediatrica ed endoscopia digestiva
2017	Emiplegia Alternante dell'Infanzia: studio di risonanza magnetica cerebrale, spettroscopia e trattografia per l'esplorazione dei meccanismi ictali e interictali di malattia.	Neuropsichiatria Infantile
2016	La consulenza di etica clinica in Terapia Intensiva Pediatrica.	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica

2016	Stimolazioni sensomotorie orali e periorali per ottimizzare l'alimentazione del pretermine: il ruolo del genitore e del professionista all'interno della TIN.	Patologia Neonatale
2017	Sviluppo di un programma di stewardship antibiotica attraverso l'implementazione di clinical pathways.	Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso
2016	Studio spontaneo osservazionale: PR.01 Panallergeni in Pediatria - Follow-up 2015	Centro Allergologia
2017	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 / linfocitopenia emofagocitica secondaria (MAS/sHLH).	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2017	Studio nazionale, multicentrico, osservazionale e prospettico in real life per la valutazione del controllo dell'asma in pediatria – StudioControl'Asma.	Centro Allergologia
2017	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.	Oncologia
2017	Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di QMF149 (150/80 microgrammi) verso MF Twisthaler® (200 microgrammi) in pazienti adulti e adolescenti con asma.	Centro Allergologia
2017	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).	Pneumologia pediatrica ed endoscopia respiratoria
2017	Interazione fra patologia cerebrale e aspetti maturativi dell'eccitabilità corticale dell'area motoria nell'età evolutiva.	Neuropsichiatria Infantile
2017	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).	Clinica Pediatrica e Endocrinologia
2017	Studio Osservazionale AIEOP LLA 2017.	Ematologia
2018	Studio internazionale, di fase II, in aperto, per valutare l'effetto di dabrafenib in combinazione con trametinib in bambini e adolescenti con glioma ad alto grado recidivante o refrattario positivo per mutazione di BRAF V600.	Centro di Neuro-Oncologia

2018	Sperimentazione MOVE: studio di fase 3 sull'efficacia e sicurezza di palovarotene orale per il trattamento della fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP).	Centro Malattie Rare
2018	Sotto-registro di sicurezza prospettico multicentrico osservazionale postautorizzativo volto a valutare il profilo di sicurezza a lungo termine di eliglustat ad uso commerciale (Cerdelga) nei pazienti adulti con malattia di Gaucher.	Centro Malattie Rare
2018	Studio in aperto, a braccio singolo, multicentrico, per ampliare l'accesso ad emapalumab, un anticorpo monoclonale anti-interferone gamma, e per valutarne la sua efficacia, sicurezza, impatto sulla qualità di vita, e outcome a lungo termine in pazienti pediatriche con linfocitopenia emofagocitica primaria.	Ematologia
2018	Studio multicentrico, di fase I, in aperto, a dose singola, volto a valutare la farmacocinetica (PK) di ticagrelor in neonati e bambini di età compresa tra 0 e meno di 24 mesi affetti da anemia falciforme (HESTIA4).	Ematologia
2018	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects $\geq 1$ and $\leq 30$ Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma.	Ematologia
2018	Uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico, per valutare l'effetto di ticagrelor rispetto a placebo nel ridurre il tasso di crisi vaso-occlusive in pazienti pediatriche affetti da anemia falciforme (HESTIA3).	Ematologia
2018	Sperimentazione clinica di fase 3 in aperto a braccio singolo di una terapia di sostituzione genica in dose singola per pazienti affetti da atrofia muscolare spinale di tipo 1 con una o due copie di SMN2 con somministrazione di AVXS-101 mediante infusione endovenosa.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2018	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 $\gamma$ ).	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2018	Studio in aperto, multicentrico, con due coorti di trattamento, volto a valutare la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di eliglustat (con e senza imiglucerasi) in pazienti pediatriche affetti da malattia di Gaucher di tipo 1 e tipo 3.	Centro Malattie Rare
2018	Studio di estensione in aperto, a lungo termine, per pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne arruolati in sperimentazioni cliniche che valutano casimersen o golodirsen.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2018	A phase I/II open-label, single-arm, multi-center study of ruxolitinib added to corticosteroids in pediatric patients with grade II-IV acute graft vs. host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Centro di Trapianto di Midollo Osseo
2018	Storia naturale della atrofia muscolare spinale: studio a lungo termine e creazione di un registro (ISMAL).	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale

2018	Studio di fase 3 randomizzato, controllato, in doppio cieco, volto a valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia combinata VX-445 in soggetti con fibrosi cistica eterozigoti per la mutazione F508del e una mutazione con funzione minima (F/MF).	Centro Fibrosi Cistica
2018	Sperimentazione di fase Ib che valuta idelalisib in bambini e adolescenti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B o linfoma a cellule B mediastinico.	Oncologia
2018	Studio in due parti di ZX008 nei bambini e negli adulti affetti da sindrome di Lennox-Gastaut (LGS); parte 1: studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di due dosi fisse di ZX008 (fenfluramina cloridrato) soluzione orale come terapia aggiuntiva per le crisi nei bambini e negli adulti affetti da LGS, seguito dalla parte 2: studio di estensione in aperto per valutare la sicurezza a lungo termine di ZX008 nei bambini e negli adulti affetti da LGS.	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
2018	Implementazione del sequenziamento dell'esoma nel workflow diagnostico delle encefalopatie epilettiche e valutazione del suo potenziale per la medicina personalizzata.	Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
2018	Induzione farmacologica di cellule T regolatorie in distrofie muscolari da deficit di distrofina e sarcoglicano.	Centro di Miologia traslazionale e sperimentale
2018	Identificazione di nuovi biomarcatori per l'Artrite Idiopatica Giovanile Oligoarticolare mediante l'analisi di miRNA esosomiali nel sangue e nel liquido sinoviale.	Lab. Biologia Molecolare
2018	Efficacy of humanized anti-CD20 antibodies (Ofatumumab) in the treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome and development of cell biomarkers predicting outcome.	Nefrologia e Trapianto di rene
2018	I nuovi criteri di PRINTO per la classificazione dell'artrite idiopatica giovanile. Un progetto basato sull'evidenza scientifica per la revisione dei criteri della Lega Internazionale contro i reumatismi (ILAR).	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2018	Precision Medicine in Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: Focus on the new Kidney-Brain Spectrum Disorders.	Nefrologia e Trapianto di rene
2017	Identificazione di geni e meccanismi genetici alla base dei disturbi dello spettro autistico.	Genetica Medica
2017	Definizione del ruolo degli interferoni nella patogenesi della dermatomiosite giovanile. Razionale per nuovi approcci terapeutici e target.	Clinica Pediatrica e Reumatologia
2018	Dexmedetomidine in pediatric anesthesia: a retrospective open label cohort study.	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica
2018	Retrospective cohort investigation of perioperative anesthesiological outcome in children undergoing adenotonsillectomy under general anesthesia.	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica
2018	Vascular Echographic Evaluation in Paediatric Regional Anesthesia.	Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica
2018	Assunzione materna di caffeina e outcome respiratorio precoce del neonato pretermine.	Patologia Neonatale
2018	Dosaggio dell'adenosina plasmatica con micrometodo nel neonato a termine e late preterm.	Patologia Neonatale





---

**U.O.C. Genetica Medica**


---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Genetic, genomic, and functional study of rare diseases for the development of innovative therapeutic strategies”*

**Description**

Besides traditional methods for the search for mutations, gene expression analysis, and study of mutation effects, the development of advanced strategies for innovative therapies will be pursued through the following:

1. Identification of new molecular targets and pharmacological modulators for genetic diseases or diseases of pediatric interest using high-throughput screening (HTS) on cellular models.
2. Development of new models and assays based on high-content imaging and analysis for the study of physiopathological biological processes.
3. Analysis of gene expression profiles obtained in different in vitro and in vivo conditions using appropriate software for the identification of new molecular targets and repositioning of already known drugs.
4. Cellular and/or gene therapy approaches aimed at recovery from the defect underlying the different diseases
5. Study of molecular interaction and compensation mechanisms for the control of synaptic function in murine models of neuropathies with motor coordination impairment

**Internal collaborations**

U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene; U.O.C. Ematologia; U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia; U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva; U.O.S.D. Centro Malattie Rare; U.O.C. Neuroradiologia; U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia feto placentare; U.O.C. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia; U.O.C. Pediatria d’ urgenza e Pronto Soccorso; U.O.C. Chirurgia Pediatrica; U.O.S.D. Team delle Vie Aeree; U.O.C. Neuropsichiatria Infantile; U.O.C. Laboratorio di Analisi; U.O.S.D. Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze; U.O.S.D. Malattie Rare

**External collaborations**

Dipartimento di Farmachimica, Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), Genova; Dept Neuroscience & Brain Technologies (IIT), Genova; Computational and Chemical Biology (IIT), Genova; Dipartimento di Bioscienze - Università degli Studi di Milano; Dip Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano Bicocca, Milano; DIBRIS, Università degli Studi di Genova; DISTAV, Università degli Studi di Genova; CRS4 - NGS Core – Pula, Cagliari; U.O.C. Pediatria - ASST Bergamo Ovest, Ospedale di Treviglio, Bergamo; U.O.C. Malattie Degenerative e Neurometaboliche Rare, Ist. C.Besta, Milano; Div. Neuropsichiatria Infantile, Istituto Carlo Besta, Milano; Dipartimento di Farmacia, DIFAR, Università di Genova; Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino; Center for Translational Genomics and Bioinformatics, IRCCS San Raffaele, Milano; Renal Research Laboratory, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; TIGEM, Pozzuoli – Napoli; Istituto Biofisica, CNR, Genova; Chirurgia Toracica, Ospedale Ca’ Grande- Milano; Chirurgia Toracica, Azienda ospedaliera Padova; Dip Farmacia e Ingegneria industriale, Università di Salerno; Dip scienze biochimiche - Università La Sapienza- Roma; UOS

Genetica Medica Ospedale Ca' Grande- Milano; Dept Pathophysiology & Transplantation Ospedale Ca' Grande- Milano; UOC Pneumologia Ospedale Ca' Grande- Milano; U.O.C. Genetica Medica, Università di Bologna; Inserm U1141, Hôpital Robert Debré – UMR\_S1158 Inserm/Sorbonne University – Paris; Tel Aviv University, Dept Cell Research and Immunology - Tel Aviv; Departamento de Química Universidad de Burgos Spain; Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Niño Jesús, Madrid, Spain; Medical & Molecular Genetics (INGEMM), IdiPAZ; Hosp.Univ. La Paz, Madrid, Spain; Dept Pediatrics, Klinikum Dritter Orden, Munich, Germany; CNR- Neuroscience Institute & Dept Medical Biotechnology and Translational Medicine (BIOMETRA), University of Milan; UOC Malattie Epatometaboliche, IRCCS Bambino Gesù, Roma; SC Pediatria, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; UOC Malattie Infettive Pediatriche, AOU Federico II, Napoli

### **Tasks to reach the specific aims**

Besides classical methodologies aimed to the identification of disease-causing mutations, gene expression analysis and characterization of the molecular mechanisms of action of mutations, we will aim to develop innovative therapeutic strategies by exploiting:

1. Discovery of novel molecular targets and identification of pharmacological modulators for genetic and/or pediatric diseases, by means of high-throughput screening (HTS) methodologies using cell-based assays.
2. Development of novel cell models and assays based on high-content imaging & analysis for the study of biological processes having physio-pathological relevance.
3. Gene expression analysis studies on in vitro and in vivo models under different conditions, to identify, by using a computational approach, novel molecular targets and for the repositioning of approved drugs.
4. Cell-based and/or gene therapy approaches to overcome the basic defects associated to different pathologies.
5. Molecular interactions and compensation mechanisms in synopsis of murine models of motor coordination diseases for new pharmacological approaches.

### **Background**

Mechanistic studies of genetic diseases are prompting the rapid advancement of treatments for these diseases. Novel therapeutic strategies for monogenic hereditary disorders (but also for complex genetic disorders) are evolving with novel uses of traditional medications, targeted therapies for biochemical deficiencies, and pathology-targeted pharmacologic approaches to enhance normal function. There is also tangible progress in the development of nucleic acid-derived therapies, based on both DNA and RNA, to modify gene expression and/or to correct an aberrant genetic disease process. Indeed, technologies that use antisense oligonucleotides, RNA interference, gene transfer, and stem cells are resulting in promising treatment breakthroughs.

### **Hypothesis and significance**

By studying the molecular mechanisms of mutations associated to genetic diseases, we will envisage novel therapeutic avenues to overcome the corresponding molecular defects. Indeed, as the underlying pathology of conditions becomes better understood, options for disease-specific treatments emerge, tailored either to the underlying genetic defect or to its consequences. The focus of many trials has moved from the management of symptoms, to new therapies targeting the underlying defects that result from genetic mutations. These therapies, either pharmacologic, cellular or genetic,

include the replacement of defective proteins, the improvement of protein function, or, more in general, the amelioration of adverse consequences downstream the genetic defect. In addition, a deep knowledge of the disease biology is required to understand whether modulation of protein function and/or gene expression is safe, amenable and effective to counteract disease progression.

**Specific aims**

The overall objective of our studies will be the identification of new therapies for genetic diseases. This will be exploited through the accomplishment of the following specific aims: 1. To develop novel disease-relevant models to study genetic diseases; 2. To gain deeper knowledge of the cell background and/or molecular processes underlying genetic diseases; 3. To envisage the most promising therapeutic avenues, either pharmacologic, cellular or genetic, to overcome the consequences of mutations; 4. To identify the corresponding therapeutic agents, by using in vitro molecular and cell-based assays combined to high-throughput screening of chemical libraries; 5. To validate the identified novel therapeutics in disease-relevant models.

**Expected outcomes**

The main expected results are: 1. The understanding of molecular defects associated to mutations in various genetic diseases; 2. The design of novel approaches for genetic diseases, based on modulation of gene expression and/or of protein expression and function; 3. The proof-of-principle that innovative therapeutic strategies can revert pathological phenotypes in disease-relevant models.

**Significance and innovation**

The development of innovative cellular model systems, that recapitulate the pathology of genetic diseases, facilitate the understanding of the molecular basis of pathogenesis and thus the design of potential therapeutic interventions that can be translated to the clinic. This is particularly important for rare genetic diseases for which no effective cure has been developed yet. Indeed, our studies may pave the way towards clinical trials for different diseases. In our best scenario, the screening of a library of active and safe compounds might even lead to available drugs for patients following the “compassionate use” practice.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Our work is aimed at developing novel therapeutic strategies for different genetic diseases by identifying pharmacological modulators of mutant proteins able to restore defective/aberrant protein function. Given the absence of any treatment for many of these diseases, our strategy may lead to available drugs that will be validated in in vitro and in vivo models, with the final aim to accelerate the translation into clinical practice. In some cases, this aim is achieved through a “drug repositioning” approach, thus leading to the identification of new therapeutic avenues based on clinically approved agents.

---

*“Genetic, genomic, and functional study of rare diseases for the development of diagnostic strategies”*

**Description**

In addition to traditional methods for the detection of mutations, gene expression analysis and study of mutation effects, and development of molecular genetic diagnosis

advanced strategies will be pursued through NGS. In particular, we will focus on the following:

1. Research and development of gene panels for hemato-immuno-rheumatologic diseases and for pediatric stroke
2. Research and development of genomic panels for the identification of variants able to modify the clinical manifestation of diseases undergoing incomplete penetrance and variable expressivity
3. Identification of new genes and study of patients otherwise impossible to diagnose by Whole Exome Sequencing
4. Analysis of gene expression profiles obtained in different in vitro and in vivo conditions through appropriate online software for the characterization of molecular details of pathogenetic mechanisms underlying studied hereditary diseases
5. Development and/or optimization of phenotype assays designed for the morphological and/or molecular characterization of primary cells from patients, or expression heterologous systems, of still unknown or partially known disease phenotypes, and for the functional validation of variants identified by NGS.

#### **Internal collaborations**

U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene, U.O.C. Ematologia, U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, U.O.S.D. Centro Malattie Rare, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.S.D. Centro di Diagnostica e Patologia feto placentare, U.O.C. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, U.O.C. Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso, U.O.C. Chirurgia pediatrica, U.O.S.D. Team delle Vie Aeree, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, U.O.C. Laboratorio di Analisi, U.O.S.D. Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze, U.O.S.D. Malattie Rare, U.O.C. Genetica Umana, U.O.C. Anestesia e Rianimazione, U.O.C. Assistenza Neonatale

#### **External collaborations**

Dipartimento di Farmachimica, Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), Genova; Dept Neuroscience & Brain Technologies (IIT), Genova; Computational and Chemical Biology (IIT), Genova; Dipartimento di Bioscienze - Università degli Studi di Milano; Dip Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano Bicocca, Milano; DIBRIS, Università degli Studi di Genova; DISTAV, Università degli Studi di Genova; CRS4 - NGS Core – Pula, Cagliari; UOC Pediatria - ASST Bergamo Ovest, Ospedale di Treviglio, Bergamo; U.O.C. Malattie Degenerative e Neurometaboliche Rare, Ist. C.Besta, Milano; Div. Neuropsichiatria Infantile, Istituto Carlo Besta, Milano; Dipartimento di Farmacia, DIFAR, Università di Genova; Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino; Center for Translational Genomics and Bioinformatics, IRCCS San Raffaele, Milano; Renal Research Laboratory, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; TIGEM, Pozzuoli – Napoli; Istituto Biofisica, CNR, Genova; Chirurgia Toracica, Ospedale Ca' Grande- Milano; Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera Padova; Dip Farmacia e Ingegneria industriale, Università di Salerno; Dip scienze biochimiche - Università La Sapienza- Roma; UOS Genetica Medica Ospedale Ca' Grande- Milano; Dept Pathophysiology & Transplantation Ospedale Ca' Grande- Milano; UOC Pneumologia Ospedale Ca' Grande- Milano; UOC Genetica Medica, Università di Bologna; Inserm U1141, Hôpital Robert Debré – UMR\_S1158 Inserm/Sorbonne University – Paris; Tel Aviv University, Dept Cell Research and Immunology - Tel Aviv; Departamento de Química Universidad de Burgos Spain;

Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Niño Jesús, Madrid, Spain; Medical & Molecular Genetics (INGEMM), IdiPAZ; Hosp.Univ. La Paz, Madrid, Spain; Dept Pediatrics, Klinikum Dritter Orden, Munich, Germany; CNR- Neuroscience Institute & Dept Medical Biotechnology and Translational Medicine (BIOMETRA), University of Milan; UOC Malattie Epatometaboliche, IRCCS Bambino Gesù, Roma; SC Pediatria, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; U.O.C. Malattie Infettive Pediatriche, AOU Federico II, Napoli; U.O. Ostetricia e Ginecologia - IRCCS San Martino-IST

### **Tasks to reach the specific aims**

The development of advanced molecular genetic strategies for advanced diagnosis of rare diseases will be pursued through new generation sequencing (NGS). In particular, we will focus on:

1. Research and development of gene panels for diseases of hemato-immuno-rheumatology and for pediatric stroke.
2. Research and development of genomic panels for the identification of variants able to modify the clinical manifestation of pathologies showing incomplete penetrance and variable expressivity.
3. Search for new genes in undiagnosed patients, using Whole Exome Sequencing as a first line approach.
4. Analysis of gene expression profiles to characterize molecular details of the pathogenetic mechanisms of rare diseases under study.
5. Development of phenotypic assays designed for the i) morphological and/or molecular characterization of primary patient cells or cell disease models and ii) functional validation of variants identified by NGS approaches.

### **Background**

Rare diseases (prevalence < 1:2.000) are individually rare but collectively frequent: >30 million EU citizens live with one of around 7000 different rare diseases, mostly complex and associated with high morbidity, mortality, and economic burden. The time to diagnosis often spans years and approximately 50% of these patients still has no genetic diagnosis, thus preventing timely access to cure, leading to low quality of life, inducing excess of expensive and often useless clinical, genetic and/or instrumental analyses.

Diagnostic test through single gene Sanger sequencing is not always fully informative and often also NGS based gene panels have not led to the expected increase in the rate of detection of pathogenic variants. Unbiased sequencing strategies, such as Whole Exome Sequencing (WES) and Whole Genome Sequencing (WGS), are emerging as a mean to overcome these limitations.

### **Hypothesis and significance**

An accurate diagnosis is the bedrock of best practice in medical care, but it is still a challenge for most Rare Genetic Diseases. While per-gene testing is appropriate for monogenic conditions, gene panels are better suited for disorders where the number of target genes is high (tens to hundreds), as well as less expensive and less time-consuming than traditional gene-by-gene screening. However, the widespread use of gene panels did not reflect an increase of the diagnostic rate, likely because of variants in genes or coding regions not targeted in the NGS design, not already discovered or causing different disorders. In these cases, unbiased interrogation of the whole coding and non-coding portions (WES or WGS), should be considered. There is also evidence

that WGS can give higher variant discovery rates in coding regions as i) coverage of WES is uneven, ii) the GC-rich exons (i.e. exon 1) are especially prone to these biases.

In undertaking the search for causing, predisposing, modulating variants, as we are going to do, the full range of molecular genetic solutions and approach will be considered and carefully applied.

### **Specific aims**

Search for variants either **causing** or **predisposing** to rare mendelian disease or complex polygenic disorders, as well as apparently neutral variants able to **modulate** the phenotypic effects of causative variants, thus determining reduced penetrance and variable expressivity in different inherited diseases. In each case the most suitable sequencing approach will be undertaken.

The disorders that will be taken into consideration are those belonging to the following phenotypic spectra:

- Congenital Central Hypoventilation syndrome (CCHS) and other neurocristopathies
- Alexander disease (AxD)
- Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction (CIPO), including visceral myopathies and intestinal neuropathies
- Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)
- Nail-Patella Syndrome
- Poland and Poland-like Syndromes
- Autism spectrum disorders and intellectual disability
- Inborn hypopituitarism with malformations of the midline & genetically negative patients with holoprosencephaly
- Autoinflammatory syndromes and hemato-immunological disorders
- Ischemic and hemorrhagic pediatric stroke
- Cystic Fibrosis
- Down Syndrome
- Malformative genetic diseases
- Other undiagnosed patients affected with rare (and possibly new) diseases

### **Expected outcomes**

- 1) Collection of clinical and genetic data from patients affected with the above mentioned disorders, as well as from undiagnosed patients with Rare Genetic Diseases;
- 2) increased diagnostic rate for the above patients;
- 3) identification of variants able to modulate the phenotypic effects of causative genotypes at disease loci in specific patients' sets.

### **Significance and innovation**

From a diagnostic perspective, Next Generation Sequencing (NGS) has entered healthcare system in Italy only recently, with gene panel testing. However, sequencing technologies have improved and more effective NGS based approaches should be adopted.

Our project aims to undertake and improve the application of sophisticated and powerful Whole Exome/Genome Sequencing to our lab diagnostic workflow, focusing on a limited set of specific diseases and on undiagnosed rare disorders.

### Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)

Because of their extreme rarity and demanding management, clinical and economic interests on rare diseases are generally very poor. Achieving a diagnosis is often very difficult, patients and their families can have difficult access to appropriate clinical services and undergo long, stressful and inconclusive diagnostic paths. Whole Exome/Genome Sequencing are the most powerful approaches to find variants causing or modulating the phenotypic outcome in rare genetic diseases, a fundamental step to start proper treatments, to complete clinical assessments, and to know the disease prognosis.

Our project will impact on different diagnostic aspects, providing new tools and applying innovative procedures thus improving the chances of a diagnosis for patients affected with the above mentioned disorders.

### Publications

- 1) Bertamino Marta, Severino Mariasavina, Grossi A, Rusmini Marta, Tortora Domenico, Gandolfo Carlo, Pederzoli S, Malattia Clara, Picco Paolo Pietro, Striano Pasquale, Ceccherini Isabella, Di Rocco Maja; Gaslini Pediatric Stroke Group. ABCC6 mutations and early onset stroke: Two cases of a typical Pseudoxanthoma Elasticum. EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 2018; 22: 725-728. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 2) Bonekamp N, Caorsi Roberta, Viglizzo Gian Maria, Graaf M, Minoia Francesca, Grossi A, Picco P, Ceccherini I, Frenkel J, Gattorno M. High-dose ustekinumab for severe childhood deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA). ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2018; 77: 1241-1243. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 6.175].
- 3) Bossi S, Musante I, Bonfiglio T, Bonifacino T, Emionite L, Cerminara M, Cervetto C, Marcoli M, Bonanno G, Ravazzolo Roberto, Pittaluga A, Puliti Aldamaria. Genetic inactivation of mGlu5 receptor improves motor coordination in the Grm1(crv4) mouse model of SCAR13 ataxia. NEUROBIOLOGY OF DISEASE 2018; 109: 44-53. [IF: 5.227; IF Ministeriale: 6].
- 4) Caorsi Roberta, Rusmini Marta, Volpi Stefano, Chiesa Sabrina, Pastorino Claudia, Sementa Angela Rita, Uva P, Grossi A, Lanino Edoardo, Faraci Maura, Minoia Francesca, Signa S, Picco Paolo Pietro, Martini Alberto, Ceccherini Isabella, Gattorno Marco. CD70 Deficiency due to a Novel Mutation in a Patient with Severe Chronic EBV Infection Presenting As a Periodic Fever. Frontiers in Immunology 2018; 8: 2015. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 6].
- 5) Cappato S, Giacomelli F, Ravazzolo R, Bocciardi Renata. The Horizon of a Therapy for Rare Genetic Diseases: A "Druggable" Future for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 2018; 19: E989. [IF: 3.687; IF Ministeriale: 6].
- 6) Cardani S, Di Lascio S, Belperio D, Di Biase E, Ceccherini Isabella, Benfante R, Fornasari D. Desogestrel down-regulates PHOX2B and its target genes in progesterone responsive neuroblastoma cells. EXPERIMENTAL CELL RESEARCH 2018; 370: 671-679. [IF: 3.309; IF Ministeriale: 2.4].
- 7) Cossu C, Fiore M, Baroni D, Capurro Valeria, Caci Emanuela, Garcia-Valverde M, Quesada R, Moran O. Anion-Transport Mechanism of a Triazole-Bearing Derivative of Prodigiosine: A Candidate for Cystic Fibrosis Therapy. Frontiers in Pharmacology 2018; 9: 852. [IF: 3.831; IF Ministeriale: 4.8].

- 8) Del Zotto Genni, Antonini Francesca, Azzari I, Ortolani C, Tripodi Gino, Giacobelli F, Cappato S, Moretta L, Ravazzolo Roberto, Bocciardi R. Peripheral Blood Mononuclear Cell Immunophenotyping in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Patients: Evidence for Monocyte DNAM1 Up-regulation. *CYTOMETRY PART B-CLINICAL CYTOMETRY* 2018; 70(9): 1312-1319. [IF: 2.757; IF Ministeriale: 4].
- 9) Di Lascio S, Benfante R, Di Zanni Eleonora, Cardani S, Adamo A, Fornasari D, Ceccherini Isabella, Bachetti Tiziana. Structural and functional differences in PHOX2B frameshift mutations underlie isolated or syndromic congenital central hypoventilation syndrome. *HUMAN MUTATION* 2018; 39(2): 219-236. [IF: 5.359; IF Ministeriale: 6].
- 10) Di Rocco Maja, Rusmini M, Caroli Francesco, Madeo Annalisa, Bertamino Marta, Marre-Brunenghi Giorgio, Ceccherini I. Novel spondyloepimetaphyseal dysplasia due to UFSP2 gene mutation. *CLINICAL GENETICS* 2018; 93: 671-674. [IF: 3.512; IF Ministeriale: 4].
- 11) Gianotti A, Delpiano L, Caci Emanuela. In vitro Methods for the Development and Analysis of Human Primary Airway Epithelia. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 9: 1176. [IF: 3.831; IF Ministeriale: 6].
- 12) Haque AKMA, Dewerth A, Antony JS, Riethmuller J, Schweizer GR, Weinmann P, Latifi N, Yasar H, Pedemonte Nicoletta, Sondo Elvira, Weidensee B, Ralhan A, Laval J, Schlegel P, Seitz C, Loretz B, Lehr CM, Handgretinger R, Kormann MSD. Chemically modified hCFTR mRNAs recuperate lung function in a mouse model of cystic fibrosis. *Scientific Reports* 2018; 8: 16776. [IF: 4.122; IF Ministeriale: 4.8].
- 13) Hernando E, Capurro Valeria, Cossu C, Fiore M, García-Valverde M, Soto-Cerrato V, Pérez-Tomás R, Moran O, Zegarra-Moran Olga, Quesada R. Small molecule anionophores promote transmembrane anion permeation matching CFTR activity. *Scientific Reports* 2018; 8: 2808. [IF: 4.122; IF Ministeriale: 4.8].
- 14) Li H, Pesce Emanuela, Sheppard DN, Singh AK, Pedemonte Nicoletta. Therapeutic approaches to CFTR dysfunction: From discovery to drug development. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018; 17: S14-S21. [IF: 3.858; IF Ministeriale: 6].
- 15) Liessi N, Cichero E, Pesce Emanuela, Arkel M, Salis A, Tomati V, Paccagnella M, Damonte G, Tasso B, Galiotta Luis Juan V, Pedemonte Nicoletta, Fossa P, Millo E. Synthesis and biological evaluation of novel thiazole- VX-809 hybrid derivatives as F508del correctors by QSAR-based filtering tools. *EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY* 2018; 144: 179-200. [IF: 4.816; IF Ministeriale: 6].
- 16) Lombardi L, Bruder E, Pio L, Nozza Paolo, Thai E, Lerone Margherita, Del Rossi C, Mattioli G, Silini EM, Paraboschi I, Martucciello G. Diagnostic Criteria of Pediatric Intestinal Myopathies. *JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION* 2018; 66: 383-386. [IF: 2.752; IF Ministeriale: 6].
- 17) Masciadri M, Ficcadenti A, Milani D, Cogliati F, Divizia Maria Teresa, Larizza L, Russo S. Recurrence and Familial Inheritance of Intronic NIPBL Pathogenic Variant Associated With Mild CdLS. *Frontiers in Neurology* 2018; 9: 967. [IF: 3.508; IF Ministeriale: 3.6].
- 18) Mattinzoli D, Ikehata M, Tsugawa K, Alfieri CM, Dongiovanni P, Trombetta E, Valenti L, Puliti Aldamaria, Lazzari L, Messa P. FGF23 and Fetuin-A Interaction in the Liver and in the Circulation. *International Journal of Biological Sciences* 2018; 25: 586-598. [IF: 4.057; IF Ministeriale: 3.6].



- 19) Pesce Emanuela, Sondo Elvira, Ferrera Loretta, Tomati Valeria, Caci Emanuela, Scudieri P, Musante I, Renda M, Baatallah N, Servel N, Hinzpeter A, di Bernardo D, Pedemonte Nicoletta, Galiotta LJV. The Autophagy Inhibitor Spautin-1 Antagonizes Rescue of Mutant CFTR through an Autophagy-Independent and USP13-Mediated Mechanism. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 9: 1464. [IF: 3.831; IF Ministeriale: 6].
- 20) Ranieri C, Di Tommaso S, Loconte DC, Grossi V, Sanese P, Bagnulo R, Susca FC, Forte G, Peserico A, De Luisi A, Bartuli A, Selicorni A, Melis D, Lerone Margherita, Praticò AD, Abbadessa G, Yu Y, Schwartz B, Ruggieri M, Simone C, Resta N. In vitro efficacy of ARQ 092, an allosteric AKT inhibitor, on primary fibroblast cells derived from patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *NEUROGENETICS* 2018; 19: 77-91. [IF: 3.09; IF Ministeriale: 2.4].
- 21) Ravazzolo Roberto, Cappato S, Bocciardi Renata. Hints on transcriptional control of essential players in heterotopic ossification of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *BONE* 2018; 109: 187-191. [IF: 4.455; IF Ministeriale: 6].
- 22) Romanini MV, Calevo Maria Grazia, Puliti Aldamaria, Vaccari C, Valle Maura, Senes Filippo, Torre Michele. Poland syndrome: A proposed classification system and perspectives on diagnosis and treatment. *Seminars in Pediatric Surgery* 2018; 27: 189-199. [IF: 1.645; IF Ministeriale: 2].
- 23) Rusnati M, Sala D, Orro A, Bugatti A, Trombetti G, Cichero E, Urbinati C, Di Somma M, Millo E, Galiotta Luis Juan V, Milanese L, Fossa P, D'Ursi P. Speeding Up the Identification of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Targeted Drugs: An Approach Based on Bioinformatics Strategies and Surface Plasmon Resonance. *MOLECULES* 2018; 92: e01711-01717. [IF: 3.098; IF Ministeriale: 2.4].
- 24) Shashi V, Magiera MM, Klein D, Zaki M, Schoch K, Rudnik-Schoneborn S, Norman A, Lopes Abath Neto O, Dusl M, Yuan X, Bartesaghi L, De Marco Patrizia, Alfares AA, Marom R, Arold ST, Guzman-Vega FJ, Pena LD, Smith EC, Steinlin M, Babiker MO, Mohassel P, Foley AR, Donkervoort S, Kaur R, Ghosh PS, Stanley V, Musaev D, Nava C, Mignot C, Keren B, Scala M, Tassano E, Picco P, Doneda P, Fiorillo C, Issa MY, Alassiri A, Alahmad A, Gerard A, Liu P, Yang Y, Ertl-Wagner B, Kranz PG, Wentzensen IM, Stucka R, Stong N, Allen AS, Goldstein DB; Undiagnosed Diseases Network, Schoser B, Rösler KM, Alfadhel M, Capra V, Chrast R, Strom TM, Kamsteeg EJ, Bönnemann CG, Gleeson JG, Martini R, Janke C, Senderek J. Loss of tubulin deglutamylase CCP1 causes infantile-onset neurodegeneration. *EMBO JOURNAL* 2018; 37: e100540. [IF: 10.557; IF Ministeriale: 10.557].
- 25) Sondo Elvira, Falchi F, Caci Emanuela, Ferrera L, Giacomini E, Pesce E, Tomati V, Mandrup Bertozzi S, Goldoni L, Armirotti A, Ravazzolo R, Cavalli A, Pedemonte N. Pharmacological Inhibition of the Ubiquitin Ligase RNF5 Rescues F508del-CFTR in Cystic Fibrosis Airway Epithelia. *Cell Chemical Biology* 2018; 25: 891-905.e8. [IF: 5.592; IF Ministeriale: 6].
- 26) Tassano E, Uccella S, Giacomini T, Severino M, Siri L, Gherzi M, Celle ME, Porta S, Gimelli G, Ronchetto P. 3q29 microduplication syndrome: Description of two new cases and delineation of the minimal critical region. *European Journal of Medical Genetics* 2018; 61(8): 428-433. [IF: 2.004; IF Ministeriale: 2].
- 27) Tassano Elisa, Uccella S, Giacomini T, Severino Mariasavina, Fiorio Patrizia, Gimelli G, Ronchetto Patrizia. Clinical and Molecular Characterization of Two Patients with CNTN6 Copy Number Variations. *CYTOGENETIC AND GENOME RESEARCH* 2018; 156(3): 144-149. [IF: 1.587; IF Ministeriale: 1].

- 28) Tomati V, Pesce Emanuela, Caci Emanuela, Sondo Elvira, Scudieri P, Marini M, Amato F, Castaldo G, Ravazzolo R, Galietta LJV, Pedemonte Nicoletta. High-throughput screening identifies FAU protein as a regulator of mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel. *JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 2018; 293: 1203-1217. [IF: 4.011; IF Ministeriale: 6].
- 29) Van Gijn ME, Ceccherini Isabella, Shinar Y, Carbo EC, Slofstra M, Arostegui JI, Sarrabay G, Rowczenio D, Omoyimni E, Balci-Peynircioglu B, Hoffman HM, Milhavel F, Swertz MA, Touitou I. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *JOURNAL OF MEDICAL GENETICS* 2018; 55: 530-537. [IF: 5.751; IF Ministeriale: 3].
- 30) Vergassola M, Olivero G, Cisani F, Usai C, Bossi S, Puliti Aldamaria, Pittaluga A. Presynaptic mGlu1 Receptors Control GABA(B) Receptors in an Antagonist-Like Manner in Mouse Cortical GABAergic and Glutamatergic Nerve Endings. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2018; 11: 324. [IF: 3.902; IF Ministeriale: 3.6].
- 31) Westermann-Clark E, Grossi A, Fioredda F, Giardino Stefano, Cappelli Enrico, Terranova P, Palmisani Elena, Farmer JR, Foldvari Z, Yamazaki Y, Faraci Maura, Lanino Edoardo, Notarangelo LD, Dufour Carlo, Ceccherini Isabella, Walter JE, Miano Maurizio. RAG deficiency with ALPS features successfully treated with TCR $\alpha\beta$ /CD19 cell depleted haploidentical stem cell transplant. *CLINICAL IMMUNOLOGY* 2018; 187: 102-103. [IF: 3.557; IF Ministeriale: 4].

### Schedule of research activities to be carried out in 2019

*“Cancer patients: in-depth personalized phenotypic/ functional characterization of tumor and immune cells”*

#### Objective(s)

A major challenge in cancer is moving from a “one size fits all” to a personalized therapeutic approach; to this end a personalized analysis of cancer patients is needed. We will perform a patients’ in-depth phenotypic and functional characterization analyzing both tumor and immune cells, particularly natural killer (NK) cells that exert a potent anti-tumor activity. Data will be useful to set up or improve the efficacy of standard treatments, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and/or novel immunotherapeutic approaches.

#### Description

We will focus on pediatric cancers analyzing patients affected by hematological or non-hematological tumors including leukemia, neuroblastoma and Wilms’ tumor. Tumor cells will be derived from primary tumors or metastatic sites such as the bone marrow (BM). Cells will be analyzed for the surface phenotype focusing on ligands that interact with receptors expressed by NK cells. NK-to-tumor molecular interactions either enhance or impair NK cell function, the latter including the immune checkpoint axes PD-1/PD-Ls, B7-H3R/B7-H3. Tumor cells will be analyzed for susceptibility to lysis and the ability to release factors (soluble ligands, cytokines) that may impair immune-mediated recognition. In this context, to identify novel biological markers, we will perform proteomic analysis of patients’ biological fluids (plasma and urine) to evaluate the presence and characterize the composition of tumor-derived microvesicles. These analyses will be paralleled by the genetic profile (including the miRNA profile) of cancer cells and by an in-depth immunophenotyping of immune effectors, particularly NK cells, circulating in the peripheral blood or present at the tumor site. We will also realize and validate a 3D model capable of allowing the *in vitro* culture of patients’ tumor cells such as NB cells infiltrating BM. This will allow the phenotypic characterization of cancer cells in a culture condition more closely related to the *in vivo* scenario. Moreover, the survival of patients’ tumor cells over a prolonged time will be useful for the accomplishment of therapeutic assays, including those investigating the susceptibility to immunotherapy. In this context, we will evaluate in 2D and 3D the efficacy of antibodies targeting tumor-associated molecules such as B7-H3 and the possible onset of escape mechanisms that might play a detrimental role during these immunotherapeutic approaches, including the possible selection of tumor cell subsets refractory to immunotherapy due to phenotypic and biological changes. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a useful therapeutic approach, particularly in leukemia patients. However, an HLA 10/10 allelic matched donor is available only for two out of three patients. The infusion of highly purified CD34<sup>POS</sup> HSC allowed to perform haploidentical HSCT (i.e. from a relative sharing only an HLA haplotype with the patient). The most recent graft manipulation is based on HSC mobilization in blood and depletion of  $\alpha\beta$  T and B cells that allows infusion of potent effector cells (NK and  $\gamma\delta$ T cells). Importantly the patient clinical outcome underscored the importance of the presence in the donor of alloreactive NK cells preventing leukemia relapse and controlling infections. In this context, to select optimal

NK-alloreactive donors we will perform an in-depth KIR genotyping of the donors, and we will characterize the immune reconstitution in transplanted patients through the analysis of the possible expansion of adaptive NK cell subsets displaying specialized effector function and long-term persistence.

**Internal collaborations**

Oncologia Clinica e Sperimentale, Nefrologia e Trapianto Rene, Ortopedia, Centro Trapianto Midollo Osseo, Servizi Core Facilities

**External collaborations**

School of Medicine University of Genova; Ospedale Policlinico San Martino, Genova; Registro nazionale Italiano Donatori di Midollo Osseo, Ospedali Galliera, Genova; IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Ospedale Policlinico San Matteo, Pavia, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain; Aix Marseille Université, Marseille, France; Ghent University, Belgium

**Tasks to reach the specific aims**

Phenotyping of patients' tumor cells and immune effectors  
Analysis of anti-tumor immune responses  
Analysis of the efficacy of immunotherapeutic protocols  
Genotyping of patients and HSC donors

**Background**

Cancer patients receive aggressive treatments including chemotherapy, surgery, radiotherapy, blood hematopoietic stem cell transplant (HSCT) and immunotherapy. The latter includes the antibody-mediated targeting of tumor-associated molecules such as those belonging to the immune checkpoint axes PD-1/PD-Ls and B7-H3R/B-H3. Combining therapies provided a certain clinical benefit in some cancer types (leukemia), whereas in others (neuroblastoma and Wilms' tumor) the overall survival still remains poor. Mechanisms of resistance to therapy need to be elucidated.

**Hypothesis and significance**

A personalized analysis of cancer patients will improve the efficacy of standard and innovative therapeutic approaches.

**Specific aims**

In-depth phenotypic characterization of patients' cancer cells at different stages of the disease (onset, after therapy, relapse)  
Patients' immunophenotyping  
Set up and validation of a 3D in vitro model allowing patients' tumor cell culture  
Characterization (2D and 3D) of NK-to-tumor functional interactions  
Evaluation (2D and 3D) of the efficacy of immunotherapeutic protocols (NK cells and antibodies)  
Identification of tumor escape mechanisms  
HSCT: selection of NK-alloreactive donors by in-depth KIR/KIR-L typing of donor/recipient pairs

**Expected outcomes**

The phenotype of cancer cells is heterogeneous among patients and varies during the disease's stages  
The ability of NK cells to be triggered by therapeutic antibodies varies among patients

In the various patients tumor cells set up different escape mechanisms (modulation of surface molecules, release of soluble factors)

A 3D scaffold represents a suitable model for culturing patients' derived tumor cells and testing therapeutic protocols

*In vitro* (2D, 3D) preclinical data may predict the effectiveness of the therapeutic approaches

The presence of alloreactive NK cells in HSC donors results in a greater NK cell response against tumor cells (spontaneous, Ab-mediated)

### **Significance and innovation**

The personalized phenotypic/functional analyses set up in the project will allow a better stratification of patients and the evaluation of the efficacy, in a given patient, of current and last generation immunotherapeutic approaches.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The personalized innovative procedures will provide information relevant to guide the choice of the more effective therapeutic treatment. This will improve the patients' clinical outcome and quality of life.

### **Publications**

- 1) Bono Maria, Pende D, Bertaina A, Moretta A, Della Chiesa M, Sivori S, Zecca M, Locatelli F, Moretta L, Bottino C, Falco M. Analysis of KIR3DP1 Polymorphism Provides Relevant Information on Centromeric KIR Gene Content. *JOURNAL OF IMMUNOLOGY* 2018; 201: 1460-1467. [IF: 4.539; IF Ministeriale: 6].
- 2) Castriconi R, Carrega P, Dondero A, Bellora F, Casu B, Regis Stefano, Ferlazzo G, Bottino C. Molecular Mechanisms Directing Migration and Retention of Natural Killer Cells in Human Tissues. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 2324. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 6].
- 3) Gaggero S, Bruschi M, Petretto Andrea, Parodi M, Del Zotto Genny, Lavarello Chiara, Prato C, Santucci L, Barbuto A, Bottino C, Candiano Giovanni, Moretta A, Vitale M, Moretta L, Cantoni C. Nidogen-1 is a novel extracellular ligand for the NKp44 activating receptor. *Onc Immunology* 2018; 7: e1470730. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
- 4) Huergo-Zapico L, Parodi M, Cantoni Claudia, Lavarello Chiara, Fernández-Martínez JL, Petretto Andrea, DeAndrés-Galiana EJ, Balsamo M, López-Soto A, Pietra G, Bugatti M, Munari E, Marconi M, Mingari MC, Vermi W, Moretta L, González S, Vitale M. NK-cell Editing Mediates Epithelial-to-Mesenchymal Transition via Phenotypic and Proteomic Changes in Melanoma Cell Lines. *CANCER RESEARCH* 2018; 78: 3913-3925. [IF: 9.13; IF Ministeriale: 6].
- 5) Locatelli F, Pende D, Falco Michela, Della Chiesa M, Moretta A, Moretta L. NK Cells Mediate a Crucial Graft-versus-Leukemia Effect in Haploidentical-HSCT to Cure High-Risk Acute Leukemia. *TRENDS IN IMMUNOLOGY* 2018; 39: 577-590. [IF: 14.188; IF Ministeriale: 8.513].
- 6) Morandi Fabio, Amoroso Loredana, Dondero A, Castriconi R, Parodi Stefano, Luksch R, Casale F, Castellano A, Garaventa Alberto, Moretta A, Bottino C, Ponzoni Mirco, Corrias Maria Valeria. Updated clinical and biological information from the two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with relapsed/refractory neuroblastoma. *Onc Immunology* 2018; 7: e1468953. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].

- 7) Muccio L, Falco Michela, Bertaina A, Locatelli F, Frassoni Francesco, Sivori S, Moretta L, Moretta A, Della Chiesa M. Late Development of FcεRγneg Adaptive Natural Killer Cells upon Human Cytomegalovirus Reactivation in Umbilical Cord Blood Transplantation Recipients. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 1050. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 4.8].

## Schedule of research activities to be carried out in 2019

*“Biomarkers and prognostic factors in tissues and in liquid biopsies”*

### Description

The insufficient or inadequate retrieval of biological material from tissue biopsies prevents the proper identification of molecular markers for disease monitoring and for predicting the response to treatment. We aim at relying on liquid biopsies, a non-invasive method to obtain biological material for molecular analyses. In particular, we will study circulating exosomal microRNA (exo-miR) derived from plasma samples. Exosomes are small vesicles released by pathological tissues and they are considered the bioprint of their releasing cells, including their metabolic status. We will evaluate exo-miR modulation in neuroblastoma (NB) progression and response to treatment to identify markers of patient susceptibility/resistance to chemotherapy. In parallel, we will study exo-miR of patients with glycogen storage disease (GSD) to identify markers of dysmetabolism and of the progression of GSD typical hepatic alterations in hepatic adenoma and carcinoma. Finally, we will study exo-miR profile in plasma and synovial fluid (SF) specimens from patients with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (OJIA) at diagnosis, in order to identify early biomarkers of disease extension and of the response to intraarticular therapy with corticosteroids (IAC). Moreover, we will evaluate the proteomic content of exosomes (exo-prot) in NB and GSD, to determine the immunophenotype and, therefore, to identify new potential targets for immunotherapy and alterations of metabolic pathways responsible for the occurrence of liver tumors.

### Internal Collaboration

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologica, U.O.C. Oncologia, U.O.C. Anatomia Patologica

### External Collaboration

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

Prof. Silvio Aime, Dr. Dario Longo, Molecular Imaging Center, Università di Torino

Dr. Matthias Fischer, Children's Hospital, Department of Pediatric Oncology and Hematology, University of Cologne, Germany.

### Tasks to reach the specific aims

The main aim is to identify molecular markers of different diseases (NB, GSD and OJIA) in liquid biopsies for monitoring disease progression and predicting patient outcome.

**Background**

Liquid biopsies represent a poorly invasive approach to obtain specimens, and blood is the choice surrogate tissue when the affected organs cannot be biopsied, as in the case of liver and kidneys in GSD1a patients. Pathological tissues release in the circulation exosomes, small membrane vesicles transporting selective cellular components that mirror the cells of origin. Studies have revealed exosomes can be readily detected in many body fluids, and can be found, for example, in high concentrations in the serum and plasma of cancer patients. The existence of a communication network between pathologic tissues and their environment through shedding of exosomes has been observed in cancer and other diseases. The fact that exosomes often reflect the disease state of the organ of origin and can be easily detected in body fluids makes them an ideal candidate as a non-invasive source of biomarkers of disease progression, treatment, and outcome.

**Hypothesis and significance**

Exosomes may be used instead of biopsies, providing an excellent source of biomarkers to monitor the emergence, progression, and prognosis of several diseases. We hypothesize that the levels of expression of specific exosome-derived micro-RNA (exo-miR) and –protein (exo-protein) in NB, GSD1a, and OJIA patients might have prognostic potential and represent specific biomarkers to detect and monitor the progression of the disease, the onset of long term complications, and the response to therapies.

The exo-miR/exo-protein profiles can be used to generate signatures predictive of disease extension and therapeutic outcome, to address a flexible therapy based on the optimal use of existing drugs, and to design last generation therapeutic agents capable of targeting the miR associated to a specific pathological status.

**Specific aims**

1. To evaluate the prognostic significance of exo-miR modulation in high risk (HR)-NB patients before and at the end of induction chemotherapy and to characterize the exo-protein content of metastatic NB tumors to improve staging and risk stratification of HR-NB patients.
2. To define the expression profiles of exo-miR and exo-protein isolated from plasma of GSD1a patients and mice of a GSD1a animal model and correlate them with tumor onset and progression.
3. To identify new early predictors of OJIA extension and response to intrarticular therapy with corticosteroids by analyzing exo-miRs expression profile in plasma and synovial fluid (SF) from a cohort of children with new-onset OJIA

**Expected outcomes**

The project will produce:

- A descriptive and a predictive tool of HR-NB patient response to therapy. We will generate the first molecular correlate of the patient response to chemotherapy and provide proof of principle that exo-miR and exo-proteins in liquid biopsies can monitor the response to therapy. One relevant clinical implication of these results is that NB patients with an exo-miRs/exo-protein signature predicting refractoriness to the chemotherapy can be switched early to a more aggressive protocol.
- The exo-miR profile that may help to assess the onset of long-term complications, including the risk of hepatocellular adenoma (HCA) and malignant transformation of



HCA to hepatocellular carcinoma (HCC) in GSD1a and to design protocols to prevent long term complications for GSD1a patients.

- The first plasma and SF exo-miR databases of OJIA patients associated with clinical parameters and the exo-miR-based biomarker profile predictive of OJIA extension and therapeutic outcome.

### **Significance and innovation**

The demonstration of the validity of exo-miRs in liquid biopsies as source of biomarkers is an important achievement because it points to a poorly invasive strategy to assess the status of a disease and leads to the evaluation of the biological effects of exo-miR/exo-proteins besides their biomarker properties. Our results will i) improve substantially the accuracy of NB patient classification, laying the ground to the identification of new predictors of the course of the disease and, hence, to personalized medicine, ii) identify relevant miR signatures, or individual miR, whose expression correlates with liver adenoma onset and progression to malignant transformation and iii) provide the first exo-miR database of OJIA patients associated with clinical parameters that will be instrumental to generate novel and stable predictors of disease extension and response to first line therapy.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

One relevant implication of the results that will be obtained here is that exo-miR biomarkers can give indications on the responsiveness of patients to conventional treatments, such as in NB and OJIA, and perhaps suggest the need to redirect the clinical approach. In fact, the possibility of using blood as surrogate tissue allows a frequent monitoring of the general status of the disease in response to medical intervention with a minimally invasive procedure.

Moreover, the relevance of our application relies on the ground breaking nature of the proposal investigating GSD1a, a disease largely unknown in its long term consequences, and the innovative approach of utilizing blood exosomes for basic knowledge and as source of potential therapeutic drug development.

Information derived from this study may thus represent a major step forward in the management of these pediatric diseases, allowing treatment decisions to be made in a preventive manner to avoid patient exposure to the potential toxicity of ineffective medications, with a clear advantage not only for the patients but also in terms of resource economy for the SSN.

---

### **Publications**

- 1) Berbegall AP, Bogen D, Pötschger U, Beiske K, Bown N, Combaret V, Defferrari R, Jeison M, Mazzocco Katia, Varesio Luigi, Vicha A, Ash S, Castel V, Coze C, Ladenstein R, Owens C, Papadakis V, Ruud E, Amann G, Sementa Angela Rita, Navarro S, Ambros PF, Nogu Heterogeneous MYCN amplification in neuroblastoma: a SIOP Europe Neuroblastoma Study. BRITISH JOURNAL OF CANCER 2018; 118: 1502-1512. [IF: 5.922; IF Ministeriale: 4.8].
- 2) Corrias Maria Valeria, Parodi Stefano, Tchirkov A, Lammens T, Vicha A, Pasqualini C, Träger C, Yáñez Y, Dallorso Sandro, Varesio Luigi, Luksch R, Laureys G, Valteau-Couanet D, Canete A, Pöetschger U, Ladenstein R, Burchill SA. Event-free survival of infants and toddlers enrolled in the HR-NBL-1/SIOPEN trial is associated with the level

- of neuroblastoma mRNAs at diagnosis. PEDIATRIC BLOOD & CANCER 2018; 30: e27052. [IF: 2.646; IF Ministeriale: 6].
- 3) Depuydt P, Boeva V, Hocking TD, Cannoodt R, Ambros IM, Ambros PF, Asgharzadeh S, Attiyeh EF, Combaret V, Defferrari Raffaella, Fischer M, Hero B, Hogarty MD, Irwin MS, Koster J, Kreissman S, Ladenstein R, Lapouble E, Laureys G, London WB, Mazzocco Katia, Nakagawara A, Noguera R, Ohira M, Park JR, Pötschger U, Theissen J, Tonini GP, Valteau-Couanet D, Varesio L, Versteeg R, Speleman F, Maris JM, Schleiermacher G, De Preter K. Genomic Amplifications and Distal 6q Loss: Novel Markers for Poor Survival in High-risk Neuroblastoma Patients. JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE 2018; 110: 1084-1093. [IF: 11.238; IF Ministeriale: 11.238].
- 4) Parodi M, Raggi Federica, Cangelosi Davide, Manzini C, Balsamo M, Blengio F, Eva Alessandra, Varesio Luigi, Pietra G, Moretta L, Mingari MC, Vitale M, Bosco Maria Carla. Hypoxia Modifies the Transcriptome of Human NK Cells, Modulates Their Immunoregulatory Profile, and Influences NK Cell Subset Migration. Frontiers in Immunology 2018; 9: 2358. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 6].
- 5) Raggi Federica, Pissavino AL, Resaz Roberta, Segalerba Daniela, Puglisi A, Vanni C, Antonini Francesca, Del Zotto Genny, Gamberucci A, Marcolongo P, Bosco Maria Carla, Grillo F, Mastracci L, Eva Alessandra. Development and characterization of an inducible mouse model for glycogen storage disease type Ib. JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE 2018; 41: 1015-1025. [IF: 4.092; IF Ministeriale: 6].

**U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Post-Natali e Terapie Cellulari**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Ageing and biological clock”*

**Description**

- 1) Identification of molecular markers of early ageing in oncologic and/or transplanted patients
- 2) Analysis of biochemical alterations of glucose metabolism and of expression of genes governing mitochondrial function and genesis in pediatric cancer long-term survivors
- 3) Expression of genes involved in self-renewal of HSC after transplantation and sequencing on single CD34+ cell in collaboration with Le Mo KAUST, Saudi Arabia

**Internal Collaboration**

U.O.C. Oncologia

**External Collaboration**

Azienda Ospedaliera San Martino/IST, Genova

Prof. Mo Li

KAUST (King Abdullah University Science and Technology)

**Tasks to reach the specific aims**

**Task 1:** Evaluation of mitochondrial functions in MNC of CCS

It will be investigated the mitochondrial functions in MNC of CCS: mitochondrial damage, mitochondria dynamics, mitochondrial biogenesis and turnover

**Task 2:** Determination of NAD<sup>+</sup> content and NAD-related sirtuin activity.

The study will be focused on the enzymatic activities of sirtuins. Specifically, we will tested the SIRT 1, 3 and 6 that exhibit a lysine deacetylation activity of target proteins, in which the coenzyme NAD<sup>+</sup> is consumed and it will be evaluated the ADP-ribosyl transferase activity is shared with SIRT6.

**Background**

Childhood cancer survivors (CCS) are expected to expand considerably in the next decades in Europe up to approximately 500.000 CCS in the year 2020. In fact, dramatic progress has been made in the development of therapy and more than 80% of children can survive until adulthood. However, the therapy responsible for this survival produces adverse health-related outcomes, referred to as *“late effects”* which manifest months or years after completion of cancer treatment. These results suggest that the prevalence of frailty among young adult CCS might be similar to that expected among adults over 65 years old from the general population and hypothesize that a proportion of CCS undergo to a sort or anticipated aging.

Aging is hallmarked by the progressive loss of cellular function and integrity that eventually leads to vulnerability and death of organisms. There is no consensus on the specific molecular and biochemical cause of aging, nevertheless, several mechanisms have been proposed such as mitochondrial dysfunction, accumulation of damaged protein and telomere shortening. The decline of mitochondrial function, seems an interesting item to be studied since energy production progressively decreases with age in all organisms.

**Hypothesis and significance**

Based on our preliminary data that demonstrated an impaired cell energetic balance in CCS compared to peer controls, we hypothesized that it could be caused by the decline of the mitochondrial function, probably related to the insult of chemo-radiotherapy.

**Specific aims**

1. To identify potential mitochondrial dysfunctions related to their dynamics, biogenesis, number and organization of the reticulum.
2. To establish a possible altered NAD<sup>+</sup> metabolism and evaluate whether enzymatic activity changes related to sirtuins activity are altered respect to controls.

**Expected outcomes**

This project should provide new information about the molecular mechanisms responsible for the long-term effects of cancer therapy.

**Significance and innovation**

Identifying the biochemical and/or molecular alterations responsible of this fragility, this research project will disclose possible predictive markers to be used as molecular targets of pharmacological intervention, aimed to attenuating/slowing the manifestation of pathological states.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Our approach should provide information on the cellular pathophysiology that is responsible for long-term consequences of chemo/chemo-radiotherapy in CCS patients. By identifying the molecular biochemical alteration we shall provide “targets” of potential treatment and interventions.

---

*“Development of metabolic strategies in the therapy of oncologic, autoimmune, and inflammatory diseases”*

**Description**

- 1) Development of metabolic strategies based on dietetic regimens mimicking fasting and/or on the use of agents able to modulate lipid metabolism through the activation of oxidative processes of fatty acids in order to increase the therapeutic efficacy of cell therapies based on the use of GD2-CART. Therapeutic efficacy will be evaluated in experimental animal models of pseudometastatic and orthotopic neuroblastoma in terms of slowing down of tumor growth and long disease-free survivorship.
- 2) Development of innovative therapeutic strategies based on the specific pharmacological inhibition of P2X7 receptor in experimental models of limb girdle muscular dystrophy due to alpha-sarcoglycan deficiency (LGMD2D) (Sgca mice). These approaches are aimed at slowing down progression of sarcoglycanopathies y modulating inflammatory response.

**Internal Collaborations**

Servizi Core Facilities

**External Collaborations**

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma  
Azienda Ospedaliera San Martino/IST, Genova  
Università di Chieti  
NIH/NIAID, Bethesda, USA

**Tasks to reach the specific aims**

- 1) Evaluation of the effect of C75, an inhibitor of fatty acid synthase (FAS) and an antagonist of the inhibitory activity of malonyl-CoA on carnitine palmitoyltransferase 1-A (CPT1-A), on T cell phenotype, gene expression and metabolism. In particular different T cell subpopulations such as T stem central memory ( $T_{SCM}$ ), T central memory ( $T_{CM}$ ) and T effector ( $T_{EFF}$ ) will be investigated in term of differentiation, proliferation, metabolism and epigenetic profile.
- 2) *In vitro* generation and characterization of  $T_{SCM}$ -GD<sub>2</sub>-CAR-T using C75.  $T_{SCM}$ -GD<sub>2</sub>-CAR-T will be characterized in term of: i) phenotype, ii) metabolism, iii) functional activity including production of perforin, granzyme B, IL-2 and IFN- $\gamma$ , iv) proliferation and iv) cytotoxicity.
- 3) Evaluation of the therapeutic effect of  $T_{SCM}$ -GD<sub>2</sub>-CAR-T in experimental models of human neuroblastoma and melanoma. Tumor growth and  $T_{SCM}$ -GD<sub>2</sub>-CART *in vivo* persistence and tumor recruitment will be studied.

**Background**

T cells engineered to express a chimeric antigen receptor (CAR-T) specific for a tumor associated antigen of cancer, has demonstrated its efficacy in many clinical trials for patients with different malignancies. Despite CAR-T cell based immunotherapy has been revealed very promising for the treatment of hematologic malignancies, some constraints persist in solid tumors including limited trafficking to tumor sites and poor penetrability, *in vivo* persistence, and differentiation status. Recent data suggest that T lymphocyte metabolism influences T cell differentiation and function. In particular, a metabolic shift from glycolysis to fatty acid oxidation (FAO), a pathway activated by the rate limiting enzyme CPT1-A, generates  $T_{SCM}$  which are long-lived, self-renewing and multipotent T lymphocytes able to induce immediate and long-term sustained tumor eradication.

**Hypothesis and significance**

Our working hypothesis is that manipulation of T cell metabolism could represent a new strategy to control T cell differentiation and function. In particular, we suppose that an *in vitro* T lymphocyte metabolic manipulation, using fatty acid synthase antagonists, could represent a novel approach to expand the  $T_{SCM}$  subpopulation and consequently to generate GD<sub>2</sub>-CAR-T endowed with a longer persistence and an higher therapeutic efficacy ( $T_{SCM}$ -GD<sub>2</sub>-CAR-T) in patients affected by neuroblastoma and melanoma.

**Specific aims**

- 1) *In vitro* effect of metabolic manipulation on T cell differentiation.
- 2) *In vitro* generation of  $T_{SCM}$ -GD<sub>2</sub>-CART in presence or absence of C75 and characterization of their phenotype, metabolism and functional properties.
- 3) *In vivo* antitumor effect and biodistribution of  $T_{SCM}$ -GD<sub>2</sub>-CAR-T in human neuroblastoma and melanoma experimental models.

**Expected outcomes**

The present research study proposes to investigate whether a treatment with C75 is able to modulate the differentiation status of T lymphocytes. In this context, we expect a significant expansion of  $T_{SCM}$  subset by inducing FAO with C75 treatment. Similarly, GD<sub>2</sub>-CART generated in presence of C75 are assumed to be characterized by an increased percentage of  $T_{SCM}$  and consequently to exert an highest therapeutic effect on

neuroblastoma and melanoma experimental models. The latter effect might be associated to enhancement of T<sub>SCM</sub>-GD<sub>2</sub>-CAR-T *in vivo* persistence and tumor penetrance.

### **Significance and innovation**

This project provides the scientific background for improving the therapeutic efficacy of T cell-adoptive immunotherapy for neuroectodermal tumors. For this purpose, we investigate an innovative approach based on targeting T cell metabolism. Specifically, we propose to generate GD<sub>2</sub>-CART characterized by higher percentage of T<sub>SCM</sub> which have been recently reported to induce immediate and long-term sustained tumor eradication. The impact on cancer is relevant since, in perspective, metabolic reprogramming can significantly improve the outcome of cancer patients treated with adoptive cell therapy.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This project is of high translational relevance for the Health National System and, in particular for the development of novel therapeutic approaches in the treatment of neuroectodermal tumors including neuroblastoma and melanoma. We propose to enrich the T<sub>SCM</sub> pool by manipulating T lymphocyte metabolism in order to promote a metabolic shift from glycolysis to FAO. This strategy represents an innovative tool for the generation of GD<sub>2</sub>-CAR-T cells endowed with higher *in vivo* expansion, persistence, tumor penetration and efficacy against GD<sub>2</sub><sup>+</sup> tumors, reinforcing the idea that the CAR-T cell subset composition profoundly influences function and anti-tumor efficacy of immunotherapy.

---

*“Transdifferentiation of  $\gamma\delta$  T lymphocytes into  $\alpha\beta$  T cells: a new immunotherapeutic strategy against pediatric acute leukemias”*

### **Description**

We want to evaluate the ability of  $\gamma\delta$  T lymphocytes to transdifferentiate into  $\alpha\beta$ . This trans differentiation can represent a new immunotherapeutic tool against leukemic relapses.

### **Internal Collaborations**

Servizi Core Facilities

### **External Collaborations**

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma  
Azienda Ospedaliera San Martino/IST, Genova  
Università di Chieti  
NIH/NIAID, Bethesda, USA

### **Tasks to reach the specific aims**

**Task to reach Aim 1:** Patients with either AML and ALL, in complete morphological remission, enrolled in a phase I/II trial of haplo-HSCT after TCR- $\alpha\beta$ /CD19 negative depletion. Some pts will be treated with iv infusion of ZOL start on day +28 after HSCT.  $\gamma\delta$  T cells from PB mononuclear cells (MC) of pts who did or did not receive ZOL (controls) will be studied at the same time points, by FACS, high resolution mass spectrometry and TCR spectratyping.

**Task to reach Aim 2:** NSG mice will be injected iv with: i) 10<sup>7</sup> gd T cells purified from healthy donors (hd), ii) 5x10<sup>6</sup> Vd2 cells purified after ex vivo expansion with ZOL starting

from hd PBMC, iii)  $5 \times 10^6$  V $\delta$ 1 cells purified from hd PBMC, iv) the same type of graft used to transplant pts.

Analysis of gd and ab immunophenotype will be done by flow cytometry, and immunohistochemical analyses on tissues have been planned.

### **Experimental Design Aim 3:**

To provide evidence that ab T cells developed from gd T cells, are effective to counteract leukemia cells growth *in vitro*, we planned to purify transdifferentiated ab T cells from murine tissues, and to test them for cytokine production, degranulation and cytotoxicity against primary leukemic cells (AML and ALL).

### **Background:**

Human  $\gamma\delta$  T lymphocytes are a peculiar subset of T cells that contribute to host immune response, uniquely combining conventional adaptive features with rapid, innate-like responses.  $\gamma\delta$  T cells recognize tumor antigens in MHC-independent manner and, unlike  $\alpha\beta$  T lymphocytes, do not cause graft versus host disease (GvHD).  $\gamma\delta$  T cells have endogenous cytotoxicity, produce cytokines useful to mount anti-tumor and anti-viral responses, and may develop immunological memory. These features render  $\gamma\delta$  T cells an appealing immunological population to fight cancer cell re-growth and viral infections, both issues representing major problems in transplanted patients. Ziegler et al. recently put forward the intriguing hypothesis that, under certain inflammatory conditions, CD4<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup> $\gamma\delta$  T cells are able to develop into functional  $\alpha\beta$  T cells, pinpointing the individual steps of this development. This new role of  $\gamma\delta$  T cells highlights the reconsidering of adaptive immune response in cancer and infection, two issues of relevance in transplanted children.

### **Hypothesis and significance**

The working hypothesis is that  $\gamma\delta$  T cells received and/or reconstituted in children infused with a  $\alpha\beta$  T and CD19 B-cell depleted graft, may transdifferentiate into functional  $\alpha\beta$  T cells, thus representing a novel immunotherapeutic tool against leukemia relapse and viral infection. We hypothesize that *in vivo* treatment with zoledronic acid (ZOL) and/or cytokines, or CMV reactivation may represent appropriate stimuli driving such transdifferentiation.

A deep functional characterization of gd T cells directly obtained from transplanted patients, as well as pre-clinical studies using highly NOD/SCID/Il2rg<sup>-/-</sup> (NSG) immunodeficient mice injected with human gd T cells, are instrumental to validate our hypothesis.

The significance of the present proposal is manifold and is primarily related to its highly translational impact

### **Specific aims**

#### **Aim 1**

To understand whether  $\gamma\delta$  T transdifferentiation into  $\alpha\beta$  T cells occurs *in vivo* in leukemic pediatric patients receiving a B- and  $\alpha\beta$  T-cell-depleted haplo-HSCT and ZOL treatments. To this end, a cohort of children leukemia patients who received the same type of graft without being treated with ZOL will be used as controls.

#### **Aim 2**

To recapitulate  $\gamma\delta$  T transdifferentiation highlighting where it takes place and defining the appropriate stimuli to drive it, using pre-clinical models. To this end, highly immunodeficient (NSG) mice will be injected with primary human  $\gamma\delta$  T cells, V $\delta$ 2 or V $\delta$ 1

purified subsets, as well as B- and  $\alpha\beta$  T-cell-depleted grafts to closely mimic the clinical setting.

**Aim 3**

To provide evidence that  $\alpha\beta$  T cells, developed from  $\gamma\delta$  T cells, are effective to counteract leukemia cells growth both *in vitro* and *in vivo*.

**Expected outcomes**

We expect to demonstrate that: i)  $\gamma\delta$  differentiate into  $\alpha\beta$  T cells in trasplanted pts upon ZOL treatment, going through the induction of V $\delta$ 1CD4CD34CD38 cells, ii)  $\alpha\beta$  T cells developed from  $\gamma\delta$  T lymphocytes exert anti leukemia effects, minimizing the risk of leukemia relapse, iii) ZOL or cytokines may boost such transdifferentiation *in vivo*.

**Significance and innovation**

The significance of this study for the National Health Service is manyfold and is primarily related to its translational impact, since it will be focused on the identification of novel therapeutic strategies to eradicate definitively acute leukemias in pediatric patients especially at relapse. The innovation of this project is primarily related to the use of novel technical approaches, such as proteomic based on high resolution mass spectrometry, applied to clinical samples and to the ambitious aim to demonstrated that  $\gamma\delta$  T cells may transdifferentiate into  $\alpha\beta$  T lymphocytes, thus providing a novel immunotherapeutic tool to against cancers.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This project is within the translational oncology area since it aims to provide results amenable to the translation in the clinical practice of haplo-HSC transplantation. In this view, the investigation proposed will provide novel knowledge on the biology of HSC transplantation and will delineate novel therapeutic strategies to eradicate definitively acute leukemias in pediatric patients. The latter issue is of straightforward importance especially in the context of relapsed leukemic patients. Thus, our results will greatly improve the health of children affected by acute leukemias and will allow to strongly reduce the medical costs supported by the National Health Service.

Finally, due to the translational nature of the present proposal we are confident to provide important informations that may be useful and of interest to clinicians and researchers in different subject areas including immunology, oncology and hematology.

---

*“Plasticity and heterogeneity of tumor stem cells in human neuroblastoma”*

**Description**

- 1) Analysis of the phenotypic characteristics and self-renewal capacity of CSCs based on the histological and biological heterogeneity of neuroblastoma
- 2) Define whether different populations of CSCs can co-exist within the same tumor.

**Internal Collaborations**

Servizi Core Facilities  
Laboratorio di Biologia Molecolare  
Laboratorio Anatomia Patologica

**External Collaborations**

Azienda Ospedaliera San Martino/IST, Genova  
Prof Umberto Dianzani, Università del Piemonte orientale  
Dott. Arturo Sala, Cancer Institute, University College London, United Kingdom



**Tasks to reach the specific aims**

We will examine whether CD44v6<sup>+</sup> cells are highly tumorigenic, can self-renew, and generate differentiated progeny of tumor cells. CD44v6<sup>+</sup> and CD44v6<sup>-</sup> cells will be injected in the capsule of the left adrenal gland of NOD/SCID mice at limiting cell numbers (<100 cells), and tumors volume measured by a caliper over a period of four weeks. We experimentally will replicate *in vivo* the chemotherapy-dependent enrichment of CD44v6<sup>+</sup> cells observed in patients by treating tumor-bearing mice with 4 cycles of chemotherapy, using cyclophosphamide (Cytoxan) or etoposide. Besides we will silence the CD44v6 expression by CD44v6-specific short hairpin RNA (shRNA). Finally, we will investigate if CD44v6-silenced primary neuroblasts fail to initiate NB *in vivo*. Experimental protocols were approved by the Italian Institutional Animal Care (N°1033/2016-PR).

**Background**

We have consistently detected a small population of CD44 variant 6 (CD44v6) positive cells (range 0.5%-1.9%) in primary neuroblastoma tissues and in every neuroblastoma cell line tested. On the basis of these results we hypothesize that this novel CD44v6<sup>+</sup> neuroblastoma cell subpopulation behaves as cancer stem cells (CSCs) and contributes to tumorigenicity. We hypothesize that CD44v6<sup>+</sup> cells may represent a chemoresistant subpopulation of neuroblastoma similar to CSCs populations in other tumors. The percentage of CD44v6<sup>+</sup> cells, that ranged from 0.5%-1.9% at diagnosis increased 5- to 10-fold in tumors obtained from patients who had received chemotherapy (8.4% ± 2.36%; p < 0.001). These observations suggest that CD44v6 may be candidates for the development of CSCs targeting therapies for refractory neuroblastoma patients.

**Hypothesis and significance**

New treatment strategies are needed for children with high-risk neuroblastoma. Currently, overall survival of these patients is less than 50%, and treatment consists of dose-intensive chemotherapy, which causes major long-term side effects in many of these young survivors. As in adult cancers, the vast majority of deaths are due to relapsed, drug-resistant metastatic disease conceivably driven by CSCs. The clinical presentation and treatment response of advanced neuroblastoma, which results in relapse and a refractory state after a good response to the initial chemotherapy, suggests that CSCs likely exist in neuroblastoma tumors. The heterogeneity of neuroblastoma tumor histology and biology may suggest the existence of self-renewing multipotent CSCs.

**Specific aims**

Aims of this proposal are i) to identify novel subpopulations of neuroblastoma cancer stem cells (CSCs) based upon expression of a specific immunophenotypic marker CD44v6 that we have identified; ii) to isolate CD44v6<sup>+</sup> cells from human neuroblastoma cell lines and from primary human biopsy specimens obtained after chemotherapy by magnetic cell sorting using the anti-CD44v6 mAb and the MACS system (Miltenyi Biotec, Auburn, CA, USA); iii) to characterize at the molecular level exosomes derived from these new tumor cell subsets in order to better understand how neuroblastoma CSCs communicate each other and with the tumor microenvironment; and iii) to develop novel pre-clinical therapeutic approaches targeting neuroblastoma CSCs by small interfering RNA (siRNA) against CD44v6. These studies may help to counteract chemo-resistance that is fueled by CSCs.

**Expected outcomes**

Neuroblastoma affects predominantly children in pre-scholar age with clinical presentations ranging from prognostically favorable localized disease to metastatic disease at onset involving mainly bone marrow, liver, lymph node, and skin. This latter subset of high-risk neuroblastoma patients have grim prognosis, with less than 40% of them surviving at 5 years. Chemotherapy is the main treatment modality for metastatic neuroblastoma but chemo-resistance limits its efficacy and promotes tumor relapse. CSCs are chemo-resistant and play a fundamental role in tumor metastasis and relapse. Therefore accurate CSCs identification and development of efficacious targeting strategies may allow complete tumor eradication. A goal of our research proposal is the identification of subpopulations of CSCs would contribute to develop more effective prognostic and therapeutic tools for neuroblastoma follow-up and treatment.

**Significance and innovation**

Despite significant advances in the field of neuroblastoma research high-risk neuroblastoma continues to have a poor prognosis. One other interesting field of ongoing research in neuroblastoma is the role of CSCs that have been found to be exponentially more resistant to chemotherapy and radiation compared to their normal tumor cell counterparts. Consequently, CSCs are currently being heavily researched in order to generate stronger, more effective and more lasting anticancer tools. It appears from our evidence that CD44v6 is expressed in neuroblastoma CSCs independently of its subtype. The present project explores the possibility to targeting neuroblastoma cells via the CD44v6, and how this new knowledge could be helpful to create new anticancer therapies against neuroblastoma.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Many significant improvements in neuroblastoma diagnosis, risk stratification, and treatment have been made over the last few decades. However, given that a substantial number of children cannot be cured and those who are often suffer many debilitating long-term side effects, efforts are clearly still needed to better understand the aberrantly activated pathways to identify novel therapeutic targets in neuroblastoma. Relapsed high-risk neuroblastoma patients remain a significant challenge for pediatric oncologists and currently no curative treatment exists. The focus of current efforts is to determine if more therapeutically ideal, differentially expressed cell surface molecules are present on neuroblastoma CSCs, and determine if the targeting of these molecules will be efficacious in children with high-risk neuroblastoma.

---

*“The study of ctDNA in the diagnosis and monitoring of resistance to therapy in patients with high-risk neuroblastoma: the foundations of precision medicine in pediatric oncology”*

**Internal Collaborations**

Core Facilities

U.O.C. Anatomia Patologica

U.O.S.D Biologia Molecolare

**External Collaborations**

Prof. Massimo Delledonne Università di Verona

**Tasks to reach the specific aims**

We will investigate the potential clinical applications for circulating tumor DNA (ctDNA) assays in high-risk neuroblastoma that need to be prospectively tested: in the early setting, ctDNA assays will provide prognostic and predictive information for the selection of patients for treatment strategies; in the late setting, ctDNA assays will be used for monitoring of tumor progression and to detect specific mutations with predictive value. We will use next-generation sequencing (NGS)-based assays, and array CGH analysis to characterize tumor genomic profiling, and specific mutation on ctDNA from paired samples at diagnosis, and relapse from individuals with neuroblastoma.

**Background**

Neuroblastoma shows notable heterogeneity with regard to histology and clinical behavior. Therapeutic stratification, based on clinical and molecular risk factors that correlate with prognosis, is essential for treatment. It is known that tumors are very dynamic and can change their dominant mutation pattern or acquire new mutations, especially after the selective pressure of drug treatment. An inherent advantage of liquid biopsies over traditional tissue-based methodologies is the enablement of longitudinal monitoring which could help clinical oncologists gain a broader molecular understanding of the disease. A fundamental implication of the longitudinal component of liquid biopsies is the possibility of monitoring of the response of the patient to therapy providing early indicators and predictors of the success or failure of the treatment.

**Hypothesis and significance**

New treatment strategies are needed for children with high-risk neuroblastoma. Currently, overall survival of these patients is less than 50%, and treatment consists of dose-intensive chemotherapy, which causes major long-term side effects in many of these young survivors. We will use a comprehensive ctDNA molecular profiling approach, chromosome copy number analysis, in addition to whole genome sequencing techniques to characterize both primary and relapsed neuroblastoma with a goal of discovering novel therapeutics for high-risk-disease. Liquid biopsies can also be used to monitor neuroblastoma patients being treated with targeted agents, providing an early warning of recurrence and information about the genetic basis of resistance. The use of serial ctDNA detection for prognostic purposes may offer an opportunity to capitalize on this technology.

**Expected outcomes**

The project will produce a descriptive and a predictive tool of high-risk neuroblastoma patients response to therapy. We will generate the first molecular correlate of the patient's response to chemotherapy and provide proof of principle that ctDNA and exo-miR analyses in liquid biopsies can monitor the response to therapy. One relevant clinical implication of these results is that neuroblastoma patients with the ctDNA and exo-miR signatures predicting refractoriness to the chemotherapy can be switched early to a more aggressive protocol. Conversely, patients predicted resistant to a specific drug can be spared its side effects and benefit from the precise choice of those drugs predicted to be efficacious in that specific patient. The outcome of this proposal will be a new rationale for tailoring the induction therapy to the individual patient's response.

**Significance and innovation**

The overall aim of the project is to discover the full potential of liquid biopsies in the neuroblastoma research and clinic. There will be state of the art technology applied to

liquid biopsies to obtain the maximum yield of information and a major bioinformatic effort to organize such information to generate prediction models, new biomarkers, risk factors for patients' stratification and indicators of the patients' response to therapy and to specific drugs. These results will evolve in the first proposal for personalized medicine tailored to neuroblastoma patients. We will define by ctDNA analysis the precise subset of acquired somatic changes, recurrent segmental chromosomal alterations, somatic point mutations and translocations, creating an opportunity to offer to high-risk neuroblastoma patients novel combinatorial therapies targeting the specific pathways that are altered.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The progress of personalized medicine in oncology relies on the development of noninvasive platforms for patients' stratification, diagnosis, monitoring treatment responses, and detection of minimal residual disease. Liquid biopsies in neuroblastoma provide such platforms and can extract reliable and robust information on the disease, the genetic background, and the tumor cell metabolism. Furthermore, liquid biopsies are an indispensable source of biomarkers to monitor various aspects of the tumor nature and progression. Liquid biopsies have grown in importance because, the genetic profile of tumors can affect how well they respond to treatment. However, this characterization is currently achieved through a biopsy despite the inherent problems in procurement of tissue samples and the limitations of tumor analyses. For example, the invasive nature of a biopsy poses a risk to patients and can have a significant cost.

### **Publications**

- 1) Bianchi Giovanna, Ravera Silvia, Traverso C, Amaro A, Piaggio F, Emionite L, Bachetti Tiziana, Pfeffer U, Raffaghello Lizzia. Curcumin induces a fatal energetic impairment in tumor cells in vitro and in vivo by inhibiting ATP-synthase activity. *CARCINOGENESIS* 2018; 21: 1141-1150. [IF: 5.072; IF Ministeriale: 6].
- 2) Bocca P, Di Carlo E, Caruana I, Emionite L, Cilli M, De Angelis B, Quintarelli C, Pezzolo A, Raffaghello L, Morandi F, Locatelli F, Pistoia V, Prigione Ignazia. Bevacizumab-mediated tumor vasculature remodelling improves tumor infiltration and antitumor efficacy of GD2-CAR T cells in a human neuroblastoma preclinical model. *Oncolmmunology* 2018; 71: e1378843. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
- 3) Buschiazio A, Cossu V, Bauckneht M, Orengo A, Piccioli P, Emionite L, Bianchi Giovanna, Grillo F, Rocchi A, Di Giulio F, Fiz F, Raffaghello Lizzia, Nobili F, Bruno S, Caviglia G, Ravera S, Benfenati F, Piana M, Morbelli S, Sambuceti G, Marini C. Effect of starvation on brain glucose metabolism and (18)F-2-fluoro-2-deoxyglucose uptake: an experimental in-vivo and ex-vivo study. *EJNMMI Research* 2018; 8: 44. [IF: 2.63; IF Ministeriale: 3.2].
- 4) Collord G, Park N, Podestà Marina, Dagnino M, Cilloni D, Jones D, Varela I, Frassoni Francesco, Vassiliou GS. Clonal haematopoiesis is not prevalent in survivors of childhood cancer. *BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY* 2018; 181: 537-539. [IF: 5.128; IF Ministeriale: 3].
- 5) Cutrona G, Tripodo C, Matis S, Recchia AG, Massucco C, Fabbi M, Colombo M, Emionite L, Sangaletti S, Gulino A, Reverberi D, Massara R, Boccardo S, de Toter D, Salvi S, Cilli M, Pellicanò M, Manzoni M, Fabris S, Airoidi Irma, Valdora F, Ferrini S, Gentile Microenvironmental regulation of the IL-23R/IL-23 axis overrides chronic

- lymphocytic leukemia indolence. *Science Translational Medicine* 2018; 14: 10. [IF: 16.71; IF Ministeriale: 10.026].
- 6) Faraci Maura, Bagnasco Francesca, Leoni M, Giardino Stefano, Terranova P, Subissi L, Di Duca Marco, Di Martino Daniela, Lanino Edoardo. Evaluation of Chimerism Dynamics after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Nonmalignant Diseases. *BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION* 2018; 24: 1088-1093. [IF: 4.484; IF Ministeriale: 6].
  - 7) Faraci Maura, Tinelli C, Lanino Edoardo, Giardino Stefano, Leoni M, Ferretti M, Castagnola Elio, Broglia M, De Silvestri A, Di Martino Daniela, Bartoli A. Monitoring of Busulphan Concentrations in Children Undergone Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Unicentric Experience over 10 years. *EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS* 2018; 42: 173-181. [IF: 1.362; IF Ministeriale: 1].
  - 8) Morandi Fabio, Amoroso Loredana, Dondero A, Castriconi R, Parodi Stefano, Luksch R, Casale F, Castellano A, Garaventa Alberto, Moretta A, Bottino C, Ponzoni Mirco, Corrias Maria Valeria. Updated clinical and biological information from the two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with relapsed/refractory neuroblastoma. *OncolImmunology* 2018; 7: e1468953. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
  - 9) Morandi Fabio, Frassoni Francesco, Ponzoni Mirco, Brignole Chiara. Novel Immunotherapeutic Approaches for Neuroblastoma and Malignant Melanoma. *Journal of Immunology Research* 2018; 2018: 8097398. [IF: 3.298; IF Ministeriale: 4].
  - 10) Morandi Fabio, Horenstein AL, Costa F, Giuliani N, Pistoia V, Malavasi F. CD38: A Target for Immunotherapeutic Approaches in Multiple Myeloma. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 2722. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 6].
  - 11) Morandi Fabio, Horenstein AL, Rizzo R, Malavasi F. The Role of Extracellular Adenosine Generation in the Development of Autoimmune Diseases. *MEDIATORS OF INFLAMMATION* 2018; 26: 7019398. [IF: 3.549; IF Ministeriale: 4].
  - 12) Morandi Fabio, Marimpietri Danilo, Horenstein AL, Bolzoni M, Toscani D, Costa F, Castella B, Faini AC, Massaia M, Pistoia V, Giuliani N, Malavasi F. Microvesicles released from multiple myeloma cells are equipped with ectoenzymes belonging to canonical and non-canonical adenosinergic pathways and produce adenosine from ATP and NAD(). *OncolImmunology* 2018; 7: e1458809. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
  - 13) Muccio L, Falco Michela, Bertaina A, Locatelli F, Frassoni Francesco, Sivori S, Moretta L, Moretta A, Della Chiesa M. Late Development of FcεRy<sup>neg</sup> Adaptive Natural Killer Cells upon Human Cytomegalovirus Reactivation in Umbilical Cord Blood Transplantation Recipients. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 1050. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 4.8].
  - 14) Ravera S, Cossu V, Tappino Barbara, Nicchia E, Dufour Carlo, Cavani S, Sciutto A, Bolognesi C, Columbaro M, Degan P, Cappelli Enrico. Concentration-dependent metabolic effects of metformin in healthy and Fanconi anemia lymphoblast cells. *JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY* 2018; 233: 1736-1751. [IF: 3.923; IF Ministeriale: 6].
  - 15) Ravera Silvia, Podestà Marina, Sabatini Federica, Fresia C, Columbaro M, Bruno S, Fulcheri Ezio, Ramenghi Luca A, Frassoni Francesco. Mesenchymal stem cells from preterm to term newborns undergo a significant switch from anaerobic glycolysis to the oxidative phosphorylation. *CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES* 2018; 75: 889-903. [IF: 6.721; IF Ministeriale: 6].

- 16) Veneziani I, Brandetti E, Ognibene Marzia, Pezzolo Annalisa, Pistoia V, Cifaldi L. Neuroblastoma Cell Lines Are Refractory to Genotoxic Drug-Mediated Induction of Ligands for NK Cell-Activating Receptors. *Journal of Immunology Research* 2018; 2018: ID4972410. [IF: 3.298; IF Ministeriale: 3.2].

---

**U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Functional characterization of gene mutations through the development of induced neuronal human cells”*

**Description**

Fibroblasts obtained with cutaneous biopsy of patients affected by the different studied diseases will be reprogrammed into induced pluripotent stem cells (iPSC) through the non integrating transduction method CytoTune®iPS Sendai Reprogramming System. Pluripotency of produced cell lines will be tested by immunocytochemistry and RT-PCR. iPSC cells will be differentiated into neurons for the study of TBC1D24, LGI1, RELN, and STXBP1 genes and into astrocytes for SLC2A1 gene.

- Neuronal differentiation will be performed through the generation of embryoid bodies (EB) and the formation of neuronal rosettes containing neuroprecursors (NP) through an updated “feeder-free” protocol. NP will be plated and maintained in culture for 60 days. Through immunohistochemical and electrophysiological techniques, different neuronal physiological processes will be analyzed to detect specific functional deficits such as axo-dendritic growth, formation of synapses, morphogenesis of dendritic spines, and neuronal excitability.
- Astrocyte differentiation will be performed in 35 days starting from neuroprecursors in DMEM/F12 fresh ground additioned with Activin A, Heregulin 1 $\beta$ , and 200 ng/ml of IGF-I and will be differentiated for 35 days (Shaltouki et al., 2013). The generated astrocytes will be validated through analysis in IF of GFAP and S100 $\beta$  astrocyte markers and through qRT-PCR for GFAP-NFI, NFIX, and aquaporin 4 genes. Furthermore, GFAP+ cells will be quantified by cytofluorimetry. A functional fluorescence test will be performed to evaluate absorption of glucose and thus the alteration of this function in human astrocytes.

**Internal Collaborations**

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

**External Collaborations**

Università di Genova; Istituto Italiano di Tecnologia, Genova; Istituto di Neuroscienze, CNR - Università di Padova; Istituto di Neuroscienze, CNR-Istituto San Raffaele, Milano; Università di Amsterdam

**Tasks to reach the specific aims**

The following tasks are currently ongoing to achieve the proposed aims:

- Morphological analysis of TBC1D24 mutant iPSC-derived neurons.
- Electrophysiological analysis of LGI1 mutant iPSC-derived neurons
- Development of efficient methods to generate mature Astrocytes from human IPS cell lines obtained from SLC2A1-mutant PBMCs.

**Background**

Induced pluripotent stem (iPS) cells, are a type of pluripotent stem cells derived from adult somatic cells that have been genetically reprogrammed to an embryonic stem (ES) cell-like state through the forced expression of genes and factors important for

maintaining the defining properties of ES cells (e.g., OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYC, NANOG, and LIN28).

Generation of mouse iPS cells from mouse fibroblasts were first reported in 2006 and replicated in human cells in late 2007. iPS cells are similar to ES cells in many aspects, including expression of ES cell markers, chromatin methylation patterns, embryoid body formation, teratoma formation, pluripotency and ability to contribute to many different tissues in vitro. The breakthrough discovery of iPS cells allow researchers to obtain pluripotent stem cells without the controversial use of embryos, providing a novel and powerful method to "de-differentiate" cells whose developmental fates had been traditionally assumed to be determined. Furthermore, tissues derived from iPS cells will be a nearly identical match to the cell donor.

### **Hypothesis and significance**

Human iPS cells derived from somatic cells, containing the genotype responsible for the human disease, hold promise to develop novel patient-specific cell therapies and research models for inherited and acquired diseases. The differentiated cells from reprogrammed patient specific human iPS cells retain disease-related phenotypes to be an in vitro model of pathogenesis and represent innovative tools to explore the molecular mechanisms of diseases. Our project aims to disclose pathogenetic mechanisms of developmental epileptic encephalopathies, by focusing on morphological changes of neuronal cells during differentiation and on hyperexcitability. These studies will provide novel experimental tools for testing innovative therapies. To this aim we will investigate the following genetic disorders: TBC1D24-, STXBP1- and SLC2A-related encephalopathies and LGI1- e RELN-related epilepsies.

### **Specific aims**

The project is organized into 54 specific aims:

Specific aim 1. Collection of biological samples. For this purpose we will collect both peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and skin fibroblasts.

Specific aim 2. Reprogramming somatic cells into pluripotent stem cells. To this aim we will perform infection of primary cells by cytotune®sendai virus expressing OCT4, SOX2, KLF4, and c-MYC factors. iPS cell lines will be validated and characterized by standardized qPCR and immunocytochemistry protocols.

Specific aim 3. Differentiation of iPS cell lines into neuronal cells. We will apply different feeder-free methods based on embryonic bodies formation and generation of neuroprecursors.

Specific aim 4: Analysis of morpho-functional properties of iPS-derived neurons. To this aim we will perform analysis of neurite length, dendrite arborisation and dendritic spine morphogenesis by standard morphometric techniques. Firing properties and voltage-gated channels biophysics will be investigated by patch-clamp in current-clamp configuration. To evaluate synaptic transmission, we will record spontaneous and evoked excitatory and inhibitory post synaptic currents (PSCs), as well as PSCs evoked in neighbouring neurons by stimulation of iPS-derived neurons.

### **Expected outcomes**

We expect to identify specific pathogenic mechanisms underlying different neurodevelopmental epilepsies and to develop cellular tools to test novel therapeutical approaches toward precision medicine.



**Significance and innovation**

The use of IPS cells for disease modeling is still very challenging, particularly in the field of experimental neurology. We optimize protocols to obtain mature neuronal cells and demonstrated their utility in epileptology in our recent publication (Fruscione et al. Brain. 2018; 141:1000-1016) where we unveil the implication of voltage-gated sodium current in iPSC-derived neurons from patients with mutation in PRRT2 gene. During this project we will further develop the methods to obtain mature neuronal phenotypes, particularly synaptic transmission. The availability of disease-specific human neuronal cell lines are crucial to the study of neurodevelopmental disorders.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN):**

The development of disease cellular models in rare genetic disorders is critical to explore the pathogenesis of severe neurological disorders with the ultimate aim of testing innovative personalized therapies. Disease-specific IPS cell lines will be stocked and will represent unique resources for the scientific community.

---

*“Molecular characterization of brain tissues in drug-resistant epilepsies”*

**Internal Collaborations**

U.O.C. Neurochirurgia, UOC Anatomia Patologica-

**External Collaborations**

Ospedale Pediatrico Meyer – Firenze, University College London

**Tasks to reach the specific aims**

We are in the initial phase of the project and currently recruiting brain specimens to start NGS analysis.

**Background**

During the cortical development, cells in the brain acquire somatic mutations that can be implicated in various neurodevelopmental disorders. There is increasing evidence that brain somatic mutations lead to sporadic form of epileptic disorders with previously unknown etiology. In particular, malformation of cortical development (MCD), ganglioglioma (GG) associated with intractable epilepsy and non-lesional focal epilepsy (NLFE) are known to be attributable to brain somatic mutations in mTOR pathway genes and others. In order to identify such somatic mutations presenting as low-level in epileptic brain tissues, the mutated cells should be enriched and sequenced with high-depth coverage.

**Hypothesis and significance**

The project has two main objectives. First we aim to develop specific protocols to accurately detect low-level of somatic mutations by NGS techniques. Second is to identify mutations causative of brain abnormalities and/or epileptic seizures and to understand how brain somatic mutations disturb neuronal circuitry.

**Specific aims**

The project will pursue the following specific aims:

Specific aim 1: Collection of surgically resected brain specimen and peripheral blood from cases affected by pharmacoresistant epilepsy.

Specific aim 2: NGS sequencing of genomic DNA and comparative analysis of brain and blood tissues for the identification of brain-specific somatic mutations.

Specific aim 3: Correlations between genotypes and clinical and morphological features.

**Expected outcomes**

We expect to provide molecular diagnosis of patients with pharmacoresistant epilepsy and to disclose important correlations between etiology and clinical features, in particular the surgical outcome. Our project will also provide valuable data toward the dissection of the complex pathogenesis of this heterogeneous group of disorders.

**Significance and innovation**

Somatic mutations are emerging as important etiological factors in epilepsy and, more in general, in many brain disorders. However technological issues in the field of DNA sequencing and the availability of brain tissues limited the systematic study of these important pathogenetic factors. Our project brings together Neurosurgery and new application of genomics to explore the role of somatic mutations in pharmacoresistant epilepsy. Genotypes will be analyzed in view of clinical and morphological data to uncover pathogenetic mechanisms and prognostic factors.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This project has strong translational impact as genetics is not currently implemented in the diagnostic workflow of surgically resected specimens which are typically analyzed at the morphological level. The identification of somatic mutations may have important impact in the management of pharmacoresistant epilepsies who undergo surgery.

---

*“Phenotype, genetic, and physiopathological characterization of neurogenetic diseases of pediatric age”*

**Description**

The project is aimed at characterizing clinically and genetically neurodevelopmental disorders, muscular diseases, and epileptic syndromes, and at determining their physiopathological mechanisms through cellular and murine experimental models.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale, UOC Neuropsichiatria Infantile, UOC Neurochirurgia.

**External Collaborations**

Istituto Italiano di Tecnologia, Genova; Università di Genova; Università di Tubingen, Germania; Università College London, UK; Consorzio Internazionale Epi25; Consorzio Internazionale EuroEpinomics.

**Tasks to reach the specific aims**

We are currently analyzing exome data of about 300 patients which have been performed during the 2018. In addition we are carrying out functional studies on 3 novel genes for NDDs to explore cellular dysfunctions arising from mutations.

**Background**

Neurodevelopmental disorders (NDDs) are a group of disorders in which the development of the central nervous system is disturbed. This can include developmental brain dysfunction, which can manifest as neuropsychiatric problems or impaired motor function, learning, language or non-verbal communication. This group of disorders are considered to have a genetic aetiology in many instances. The genetic aetiology is very heterogeneous and complex as many different mutations are causative either segregating as mendelian –autosomal dominant or recessive – traits or arising de novo. The new

sequencing technologies boosted research in this field leading to the identification of hundreds of causative genes in the last years. Despite these advances many NDDs are still without a molecular diagnosis and the pathogenetic mechanisms underlying these disorders are completely unknown with significant drawbacks for genetic counselling and effective therapies.

### **Hypothesis and significance**

The project has two main objectives: first to disentangle the complex genetics of NDDs using the most advanced genomic technologies, particularly exome sequencing, in the frame of National and International collaborative studies and perform genotype-phenotype correlations. In fact most undiagnosed NDDs are very rare conditions, accounting for few cases worldwide. Large multicentric cohorts are needed to recruit a significant number of cases with mutation in the same gene to establish robust genotype-phenotype correlations. Second, we will explore pathogenetic mechanisms underlying some of these conditions using cellular and mouse models. We will particularly focus on those disorders caused by genes involved in synaptic transmission.

### **Specific aims**

The project will pursue the following specific aims:

Specific aim 1: Collection of cases affected by NDDs and development of a clinical database

Specific aim 2: Exome sequencing of NDDs cases and bioinformatics analysis of genomic data.

Specific aim 3: Comparative analysis of genomic data to identify novel genes for NDDs.

Specific aim 4: Functional analysis of causative mutations in cellular system by overexpressing mutant protein in human cell lines or murine cells from knock-out animals.

### **Expected outcomes**

We expect to identify new genes for NDDs and to provide valuable data toward the dissection of the complex pathogenesis of this heterogeneous group of disorders. For those cases we will reach a diagnosis we will then provide genetic counselling and extend the analysis to at risk individuals.

### **Significance and innovation**

The project is performed in the context of major national and international initiatives. At the national level we organized collaborative studies involving Paediatric centers of 11 IRCCS Institutes from the IDEA network promoted by the Italian Ministry of Health. At the International level we are partner of Epi25 and Euroepinomics international consortia (<http://epi25.broadinstitute.org/>; <http://archives.esf.org/coordinating-research/eurocores/programmes/euroepinomics.html>) for the dissection of neurodevelopmental epileptic encephalopathies. In addition we are partnering a ERANet-Neuron project on Synaptopathies for complex NDDs. Innovation mainly arises from joint genomic analyses of thousands of cases and sharing of data. So far this effort led to the identification of several genes for NDDs as demonstrated by joint publications.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This project has strong translational impact as many NDDS are currently without a diagnosis. We aim to dissect most of the undiagnosed forms in the next 5 years in the frame of large multicentric international efforts. The molecular diagnosis allows a precise genetic counselling and genetic testing of at risk individuals. Novel genes are immediately included in diagnostic panels worldwide and additional patients are quickly diagnosed from the initial discovery. The accurate genetic diagnosis at early stages allows the decrement of other diagnostic tests, including neuroradiology, metabolic tests and the design of personalized treatment strategies.

---

*“ERANET- NEURON- JTC2017- Mechanisms of neuropsychiatric genetic diseases of the SNARE complex: towards therapeutic intervention”*

**Description**

Our Institute will be involved in high-throughput screening (HTS) of molecules able to activate the promoter of the above-mentioned genes and to increase protein A level. To this end, cell lines will be produced expressing luciferase protein under the specific promoter of each of the three genes. These lines will be tested with libraries of chemical compounds to identify molecules able to increase luciferase activity. Candidate compounds will be further studied to evaluate the ability to increase RNA endogenous expression level in neuroblastoma cell lines and in human neurons. The project is developed according to the following experimental programme: 1. Identification of promoter sequences 2. Development of constructs containing candidate promoter sequences in expression vectors 3. Identification of suitable cell lines 4. Execution of luciferase assay and HTS screening 5. Validation of compounds identified by HTS.

**Internal Collaborations**

UOC Genetica Medica

**External Collaborations**

Università di Genova, Istituto Italiano di Tecnologia, Università di Amsterdam, Università di Tubingen

**Tasks to reach the specific aims**

IGG is specifically involved in high-throughput screening (HTS) of compounds enabling transcriptional activation of STXBP1, PRRT2 and STX1B. To this aim we already engineered cell lines expressing luciferase under gene-specific promoters and developed assays to screen small molecule compound libraries. We already identified small molecule controls for HTS screening among epigenetic molecules and started HTS for STXBP1. In the next year we will start HTS for STX1B.

**Background**

Epilepsy is characterized by recurrent and unpredictable seizures with onset both early and late in life, and seizures are also a common accompanying symptom of many other brain disorders. Synaptic dysfunction has been shown to be one of the key aspects of these diseases leading to enhanced excitatory or impaired inhibitory synaptic transmission or both. Treatment of the epilepsies is limited, since about 30% of all people with epilepsy across all possible and diverse causes do not respond to available drugs. Epilepsy is often accompanied by different neuropsychiatric comorbidities, including intellectual disability (ID) of variable severity, specific learning disorders, autism spectrum disorder and behavioural or psychiatric abnormalities which can

involve up to 80% of people with active epilepsy in specific populations such as school children. Another entity of comorbidities are movement disorders such as different types of dyskinesia or ataxia<sup>5</sup>. The underlying causes of these comorbidities are not fully understood but are primarily related to the underlying aetiology, since for example in genetic disorders, patients affected by mutations in the same genes may have epilepsy alone, epilepsy with comorbidities, or specific neuropsychiatric symptoms ('comorbidities') without epilepsy.

### **Hypothesis and significance**

Functional studies on the genetic defects have tremendously contributed to unravel the mechanisms of epilepsies and related comorbidities and have identified synapse dysfunction as a central aspect of these disorders. This collaborative project is therefore focused on a collection of presynaptic genetic defects in the molecular machine driving synaptic transmission. In this proposal, we will now combine our knowledge of these presynaptic proteins to reach a comprehensive picture of presynaptic dysfunction in epileptic disorders and related comorbidities using animal models, patient-derived neurons and innovative in vitro and in vivo screening platforms to develop new tailored therapeutic approaches. Our consortium is ideally suited for such a challenging task as it is composed of five groups providing complementary long-standing expertise in clinical neurology and epileptology and genetics, pathophysiology of synaptic function and neurobiology, structural biology.

### **Specific aims**

In this collaborative project, we will use our expertise on different platforms working complementarily on the same genes and mutations to reach a comprehensive picture of presynaptic dysfunction in epilepsy and related disorders in converging animal and human models and to develop new tailored therapeutic approaches. To this end, our proposal combines screening platforms for drug discovery in human neurons and zebrafish disease models with high-end functional assays which will be used to elucidate the detailed disease mechanisms and to validate newly detected therapeutic compounds. The project is organized in two Workpackages (WPs).

WP1: Analysis of synaptic and network properties of disease-causing mutations in standardized functional assays.

WP 2: Drug screening in zebrafish and human neurons to identify novel targets for pharmaco-resistant epilepsy.

### **Expected outcomes:**

- Developmental of functional assays to characterize mutations affecting synaptic transmissions, on primary mouse neuronal cultures and human-derived neurons
- Identification of compounds acting on pre-synaptic genes underlying human disease through the high-throughput in vitro and in vivo assays.
- Biochemical characterization of molecular interactions between SNARE proteins.

### **Significance and innovation:**

This proposal seeks new ways to characterize the mechanisms of disease-causing mutations in key SNARE proteins. The combination of our assays produces a rich and

detailed characterization of synaptic defects, allows a quantitative comparison among the various mutations and will yield genotype-phenotype relationships to guide patient stratification and personalized treatment strategies. Selected mutations representing different phenotypes, molecular mechanisms and pathways will be integrated into our drug screening platforms.

#### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN):**

A major impediment to progress in therapeutics for epileptic seizures is incomplete knowledge of the fundamental pathophysiology. Seizures are now defined via clinical signs and symptoms and not with reference to fundamental biology. SNAREopathy aims to change this by performing patient-derived neuronal cell biology, detailed mechanistic/ structural analysis and compound screening, with the ambition to identify molecular mechanisms and new treatments. The general expected impact therefore is twofold: improved understanding of disease pathways or mechanisms implying new directions for clinical research and improved therapies.

---

#### **Publications**

- 1) Accogli A, Traverso M, Madia Francesca, Bellini T, Vari MS, Pinto F, Capra Valeria. A novel Xp22.13 microdeletion in Nance-Horan syndrome. *Birth Defects Research* 2017; 109(11): 866-868. [IF: 0; IF Ministeriale: 1].
- 2) Barresi V, Lioni S, Raso Alessandro, Esposito F, Cannavò S, Angileri FF. Pituitary atypical teratoid rhabdoid tumor in a patient with prolactinoma: A unique description. *NEUROPATHOLOGY* 2018; 38: 260-267. [IF: 1.887; IF Ministeriale: 1.2].
- 3) Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, Escott-Price V, Falcone GJ, Gormley P, Malik R, Patsopoulos NA, Ripke S, Wei Z, Yu D, Lee PH, Turley P, Grenier-Boley B, Chouraki V, Kamatani Y, Berr C, *et al.* Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *SCIENCE* 2018; 22: 360. [IF: 41.058; IF Ministeriale: 21].
- 4) Catanzaro G, Besharat ZM, Miele E, Chiacchiarini M, Po A, Carai A, Marras CE, Antonelli M, Badiali M, Raso Alessandro, Mascelli Samantha, Schrimpf D, Stichel D, Tartaglia M, Capper D, von Deimling A, Giangaspero F, Mastronuzzi A, Locatelli F, Ferretti E. The miR-139-5p regulates proliferation of supratentorial paediatric low-grade gliomas by targeting the PI3K/AKT/mTORC1 signalling. *NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY* 2018; 44: 687-706. [IF: 6.059; IF Ministeriale: 4.8].
- 5) Corsello G, Antona V, Serra G, Zara Federico, Giambrone C, Lagalla L, Piccione M, Piro E. Clinical and molecular characterization of 112 single-center patients with Neurofibromatosis type 1. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44: 45. [IF: 1.776; IF Ministeriale: 2.4].
- 6) Dilena R, DiFrancesco JC, Soldovieri MV, Giacobbe A, Ambrosino P, Mosca I, Galli MA, Guez S, Fumagalli M, Miceli F, Cattaneo D, Darra F, Gennaro E, Zara Federico, Striano Pasquale, Castellotti B, Gellera C, Varesio C, Veggiotti P, Tagliatalata M. Early Treatment with Quinidine in 2 Patients with Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures (EIMFS) Due to Gain-of-Function KCNT1 Mutations: Functional Studies, Clinical Responses, and Critical Issues for Personalized Therapy. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 1112-1126. [IF: 5.719; IF Ministeriale: 4.8].

- 7) Frosina G, Ravetti JL, Corvò R, Fella M, Garré Maria Luisa, Levrero F, Marcello D, Marubbi D, Morana Giovanni, Mussap M, Neumaier CE, Profumo A, Raso Alessandro, Rosa F, Vagge S, Vecchio D, Verrico A, Zona G, Daga A. Faithful animal modelling of human glioma by using primary initiating cells and its implications for radiosensitization therapy [ARRIVE 1]. *Scientific Reports* 2018; 21: s41598-018-32578-w. [IF: 4.122; IF Ministeriale: 6].
- 8) Fruscione Floriana, Valente P, Sterlini B, Romei A, Baldassari Simona, Fadda M, Prestigio C, Giansante G, Sartorelli Jacopo, Rossi P, Rubio A, Gambardella A, Nieuw T, Broccoli V, Fassio A, Baldelli P, Corradi A, Zara Federico, Benfenati F. PRRT2 controls neuronal excitability by negatively modulating Na<sup>+</sup> channel 1.2/1.6 activity. *BRAIN* 2018; 141: 1000-1016. [IF: 10.848; IF Ministeriale: 10.848].
- 9) Iacomino Michele, Fiorillo Chiara, Torella A, Severino Mariasavina, Broda Paolo, Romano C, Falsaperla R, Pozzolini Giulia, Minetti Carlo, Striano Pasquale, Nigro V, Zara Federico. Spinal motor neuron involvement in a patient with homozygous PRUNE mutation. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 541-543. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 10) International League against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nature Communications* 2018; 9(1): 5269. [IF: 12.353; IF Ministeriale: 9.882].
- 11) Jabbari K, Bobbili DR, Lal D, Reinthaler EM, Schubert J, Wolking S, Sinha V, Motameny S, Thiele H, Kawalia A, Altmüller J, Toliat MR, Kraaij R, van Rooij J, Uitterlinden AG, Ikram MA; EuroEPINOMICS CoGIE Consortium, Zara Federico, Lehesjoki AE, Krause R, Zimprich F, Sander T, Neubauer BA, May P, Lerche H, Nürnberg P. Rare gene deletions in genetic generalized and Rolandic epilepsies. *PLoS One* 2018; 13: e0202022. [IF: 2.766; IF Ministeriale: 3.6].
- 12) Li M, Maljevic S, Phillips AM, Petrovski S, Hildebrand MS, Burgess R, Mount T, Zara Federico, Striano Pasquale, Schubert J, Thiele H, Nürnberg P, Wong M, Weisenberg JL, Thio LL, Lerche H, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Gain-of-function HCN2 variants in genetic epilepsy. *HUMAN MUTATION* 2018; 39: 202-209. [IF: 5.359; IF Ministeriale: 4.8].
- 13) Marini C, Porro A, Rastetter A, Dalle C, Rivolta I, Bauer D, Oegema R, Nava C, Parrini E, Mei D, Mercer C, Dhamija R, Chambers C, Coubes C, Thévenon J, Kuentz P, Julia S, Pasquier L, Dubourg C, Carré W, Rosati A, Melani F, Pisano T, Giardino M, Innes AM, Alembik Y, Scheidecker S, Santos M, Figueiroa S, Garrido C, Fusco C, Frattini D, Spagnoli C, Binda A, Granata T, Ragona F, Freri E, Franceschetti S, Canafoglia L, Castellotti B, Gellera C, Milanese R, Mancardi MM, Clark DR, Kok F, Helbig KL, Ichikawa S, Sadler L, Neupauerová J, Lašuthova P, Šterbová K, Laridon A, Brilstra E, Koeleman B, Lemke JR, Zara F, Striano P, Soblet J, Smits G, Deconinck N, Barbuti A, DiFrancesco D, LeGuern E, Guerrini R, Santoro B, Hamacher K, Thiel G, Moroni A, DiFrancesco JC, Depienne C. HCN1 mutation spectrum: from neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond. *BRAIN* 2018; 141: 3160-3178. [IF: 10.848; IF Ministeriale: 10.848].
- 14) McCormack M, Gui H, Ingason A, Speed D, Wright GEB, Zhang EJ, Secolin R, Yasuda C, Kwok M, Wolking S, Becker F, Rau S, Avbersek A, Heggeli K, Leu C, Depondt C, Sills GJ, Marson AG, Auce P, Brodie MJ, Francis B, Johnson MR, Koeleman BPC, Striano P, Coppola A, Zara F, Kunz WS, Sander JW, Lerche H, Klein KM, Weckhuysen S, Krenn M,

- Gudmundsson LJ, Stefánsson K, Krause R, Shear N, Ross CJD, Delanty N; EPIGEN Consortium; Pirmohamed M, Carleton BC; Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety; Cendes F, Lopes-Cendes I, Liao WP, O'Brien TJ, Sisodiya SM; EpiPGX Consortium; Cherny S, Kwan P, Baum L; International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies; Cavalleri GL. Genetic variation in CFH predicts phenytoin-induced maculopapular exanthema in European-descent patients. *NEUROLOGY* 2018; 90(4): e332-e341. [IF: 8.055; IF Ministeriale: 3.6].
- 15) Morana Giovanni, Tortora Domenico, Staglianò S, Nozza P, Mascelli Samantha, Severino Mariaseverino, Piatelli Gianluca, Consales Alessandro, Lequin M, Garrè Maria Lluisa, Rossi Andrea. Pediatric astrocytic tumor grading: comparison between arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI perfusion. *NEURORADIOLOGY* 2018; 604: 437-446. [IF: 2.346; IF Ministeriale: 4].
- 16) Orsini A, Zara Federico, Striano Pasquale. Recent advances in epilepsy genetics. *NEUROSCIENCE LETTERS* 2018; 667: 4-9. [IF: 2.159; IF Ministeriale: 2].
- 17) Papa R, Fiorillo Chiara, Malattia Clara, Minoia Francesca, Caorsi R, Assereto Stefania, Iacomino Michele, Savarese M, Nigro V, Bruno Claudio, Minetti Carlo, Picco Paolo. Inflammatory myopathy in a patient with collagen VI mutations. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY* 2018; 47: 166-167. [IF: 3.021; IF Ministeriale: 1].
- 18) Shashi V, Magiera MM, Klein D, Zaki M, Schoch K, Rudnik-Schoneborn S, Norman A, Lopes Abath Neto O, Dusl M, Yuan X, Bartesaghi L, De Marco Patrizia, Alfares AA, Marom R, Arold ST, Guzman-Vega FJ, Pena LD, Smith EC, Steinlin M, Babiker MO, Mohassel P, Foley AR, Donkervoort S, Kaur R, Ghosh PS, Stanley V, Musaev D, Nava C, Mignot C, Keren B, Scala M, Tassano E, Picco P, Doneda P, Fiorillo C, Issa MY, Alassiri A, Alahmad A, Gerard A, Liu P, Yang Y, Ertl-Wagner B, Kranz PG, Wentzensen IM, Stucka R, Stong N, Allen AS, Goldstein DB; Undiagnosed Diseases Network, Schoser B, Rösler KM, Alfadhel M, Capra V, Chrast R, Strom TM, Kamsteeg EJ, Bönnemann CG, Gleeson JG, Martini R, Janke C, Senderek J. Loss of tubulin deglutamylase CCP1 causes infantile-onset neurodegeneration. *EMBO JOURNAL* 2018; 37: e100540. [IF: 10.557; IF Ministeriale: 10.557].
- 19) Traverso M, Assereto Stefania, Baratto Serena, Iacomino M, Pedemonte Marina, Diana Maria Cristina, Ferretti M, Broda Paolo, Minetti Carlo, Gazzero E, Madia Francesca, Bruno Claudio, Zara Federico, Fiorillo Chiara. Clinical and molecular consequences of exon 78 deletion in DMD gene. *JOURNAL OF HUMAN GENETICS* 2018; 63: 761. [IF: 2.942; IF Ministeriale: 4].



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

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“New pathogenetic aspects of autoinflammatory diseases and search for new candidate genes”*

**Internal Collaborations**

U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale (Prof. Bottino), U.O.C. Genetica Medica (dott. Ceccherini), Core Facility dell’Istituto (Dott. Petretto)

**External Collaborations**

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

**Tasks to reach the specific aims**

The research is willing to analyze the pathogenic mechanisms linked to defined and undefined systemic autoinflammatory diseases (SAID) through the combined analysis of:

- 1) Animal model of genetically-determined SAID available in our lab
- 2) Studies on patient’s samples with different approaches (immunologic studies, proteomics, metabolomics)
- 3) Utilization of whole exome sequencing for the identification of new genes in undefined SAID
- 4) Development of an international longitudinal European registry

**Background**

Systemic AutoInflammatory Diseases (SAID) are a growing number of monogenic and multifactorial conditions secondary to deregulation of innate immune responses and characterized by systemic sterile inflammation. The number of known causative genes has dramatically grown. However, a considerable proportion of cases (70-80%) still remains without diagnostic confirmation, resulting in delayed initiation of treatments leading to irreversible organ damage. A number of diseases are still orphan of a proper treatment and the pathogenic mechanisms associated to many auto inflammatory conditions are still largely unknown. Moreover the available treatments so far display several disadvantages including parental administration, high prize, and limited availability in many countries.

**Hypothesis and significance**

Our research is aimed to analyze the pathogenic mechanism of orphan genetically-driven autoinflammatory diseases and to identify new genes associated to these conditions in patients with an undefined autoinflammatory phenotype. The final goal will be to search for possible new therapeutic target for orphan diseases and identify novel therapeutic approaches with drug repositioning

**Specific aims**

The main goals will be:

1. Implementation of a longitudinal cohort of patients with undefined SAID and identification of new genes using a whole exome sequencing (WES) approach. All patients will have to be tested for the autoinflammatory disease panel developed in this Institute.
2. Dissection of the molecular pathways involved in genetically-determined and undefined SAID patients to achieve a concrete diagnosis and to identify specific therapeutic targets (personalized medicine approach).
3. Identification of one or more promising therapeutic compounds for the treatment of IL-1 mediated diseases and their exploitation as new agents for therapy.
4. Implementation of the longitudinal Eurofever registry to analyse the efficacy and safety of drugs used in SAID.

**Expected outcomes**

- 1) Identification of new genes and intracellular pathways in genetically-defined and undefined autoinflammatory diseases.
- 2) Insights in the pathogenesis of inherited autoinflammatory disease and main multifactorial confounding autoimmune conditions.
- 3) Possible identification of novel therapeutic targets and new therapeutic approach for orphan conditions.

**Significance and innovation**

Our research is aimed to identify new genes associated to undefined autoinflammatory diseases and possible new therapeutic targets. It also evaluate the actual efficacy and safety of the ongoing treatment in the context of a large longitudinal international registry.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The identification of new genes in patients with undefined SAID will represent a relevant advantage in reducing the costs associated to the diagnostic work-up in these patients. Current treatments for SAID are currently based on biologic agents. Despite the valuable results obtained a number of relevant limitations are still present: i) these drugs usually need a parental (in some case daily) administration, ii) their cost is extremely high with a limited availability in many countries.

Our aim is to fill the existing gap between the translational research laboratory and the drug development unit to identify new possible therapeutic agents.

---

**Publications**

- 1) Arthur VL, Shuldiner E, Remmers EF, Hinks A, Grom AA, Foell D, Martini Alberto, Gattorno Marco, Ozen S, Prahalad S, Zeff AS, Bohnsack JF, Ilowite NT, Mellins ED, Russo R, Len C, Oliveira S, Yeung RSM, Rosenberg AM, Wedderburn LR, Anton J, Haas JP, Rösen-Wolff A, Minden K, Szymanski AM; INCHARGE Consortium, Thomson W, Kastner DL, Woo P, Ombrello MJ. IL1RN Variation Influences Both Disease Susceptibility and Response to Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2018; 70: 1319-1330. [IF: 7.873; IF Ministeriale: 4.8].

- 2) Ben-Chetrit E, Gattorno Marco, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs Delphi study participants. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2018; 77: 1558-1565. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 9.88].
- 3) Bocca P, Di Carlo E, Caruana I, Emionite L, Cilli M, De Angelis B, Quintarelli C, Pezzolo A, Raffaghello L, Morandi F, Locatelli F, Pistoia V, Prigione Ignazia. Bevacizumab-mediated tumor vasculature remodelling improves tumor infiltration and antitumor efficacy of GD2-CAR T cells in a human neuroblastoma preclinical model. *Oncolmmunology* 2018; 71: e1378843. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
- 4) Bonekamp N, Caorsi R, Frenkel J, Gattorno Marco. Response to: 'Standard dose of ustekinumab for childhood-onset deficiency of interleukin-36 receptor antagonist' by Cherqaoui et al. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2018; 77: e89. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 6.175].
- 5) Bonekamp N, Caorsi Roberta, Viglizzo Gian Maria, Graaf M, Minoia Francesca, Grossi A, Picco P, Ceccherini I, Frenkel J, Gattorno M. High-dose ustekinumab for severe childhood deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA). *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2018; 77: 1241-1243. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 6.175].
- 6) Brigida I, Zoccolillo M, Cicalese MP, Pfajfer L, Barzaghi F, Scala S, Oleaga-Quintas C, Álvarez-Álvarez JA, Sereni L, Giannelli S, Sartirana C, Dionisio F, Pavesi L, Benavides-Nieto M, Basso-Ricci L, Capasso P, Mazzi B, Rosain J, Marcus N, Lee YN, Somech R, Degano M, Raiola G, Caorsi R, Picco P, Moncada Velez M, Khourieh J, Arias AA, Bousfiha A, Issekutz T, Issekutz A, Boisson B, Dobbs K, Villa A, Lombardo A, Neven B, Moshous D, Casanova JL, Franco JL, Notarangelo LD, Scielzo C, Volpi S, Dupré L, Bustamante J, Gattorno M, Aiuti A. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *BLOOD* 2018; 132: 2362-2374. [IF: 15.132; IF Ministeriale: 15.132].
- 7) Brucato A, Emmi G, Cantarini L, Di Lenarda A, Gattorno Marco, Lopalco G, Marcolongo R, Imazio M, Martini Alberto, Prisco D. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism. *Internal and Emergency Medicine* 2018; 13: 475-489. [IF: 2.453; IF Ministeriale: 4.8].
- 8) Brucato A, Imazio M, Cremer PC, Adler Y, Maisch B, Lazaros G, Gattorno Marco, Caforio ALP, Marcolongo R, Emmi G, Martini Alberto, Klein AL. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Internal and Emergency Medicine* 2018; 13: 839-844. [IF: 2.453; IF Ministeriale: 4.8].
- 9) Caorsi Roberta, Rusmini Marta, Volpi Stefano, Chiesa Sabrina, Pastorino Claudia, Sementa Angela Rita, Uva P, Grossi A, Lanino Edoardo, Faraci Maura, Minoia Francesca, Signa S, Picco Paolo Pietro, Martini Alberto, Ceccherini Isabella, Gattorno Marco. CD70 Deficiency due to a Novel Mutation in a Patient with Severe Chronic EBV Infection Presenting As a Periodic Fever. *Frontiers in Immunology* 2018; 8: 2015. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 6].
- 10) De Benedetti F, Gattorno Marco, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeft A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P, Kasapcopur O, Shcherbina A, Hofer M, Hashkes PJ, Van der Hilst J, Hara R, Bujan-Rivas S, Constantin T, Gul A, Livneh A, Brogan P, Cattalini M, Obici L, Lheritier K, Speziale A, Junge G. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent

- Fever Syndromes. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 2018; 378: 1908-1919. [IF: 79.26; IF Ministeriale: 21].
- 11) Emmi G, Urban ML, Imazio M, Gattorno Marco, Maestroni S, Lopalco G, Cantarini L, Prisco D, Brucato A. Use of Interleukin-1 Blockers in Pericardial and Cardiovascular Diseases. *Current Cardiology Reports* 2018;20(8):61. [IF: 1.958; IF Ministeriale: 1.2].
  - 12) Ferretti Elisa, Di Carlo E, Ognio E, Fraternali-Orcioni G, Corcione Anna, Belmonte B, Ravetti JL, Tripodo C, Ribatti D, Pistoia V. IL-25 dampens the growth of human germinal center-derived B-cell non Hodgkin Lymphoma by curtailing neoangiogenesis. *Oncolmmunology* 2018; 7: e1397249. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
  - 13) Harel L, Hashkes PJ, Lapidus S, Edwards KM, Padeh S, Gattorno Marco, Marshall GS. The First International Conference on Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome. *JOURNAL OF PEDIATRICS* 2018; 193: 265-274. [IF: 3.667; IF Ministeriale: 3.6].
  - 14) Kumar P, Yao LJ, Saidin S, Paleja B, van Loosdregt J, Chua C, Arkachaisri T, Consolaro Alessandro, Gattorno Marco, Martini Alberto, Pischel KD, Williams GW, Lotz M, Albani S. Molecular mechanisms of autophagic memory in pathogenic T cells in human arthritis. *JOURNAL OF AUTOIMMUNITY* 2018; 94: 90-98. [IF: 7.607; IF Ministeriale: 6].
  - 15) Lucherini OM, Rigante D, Sota J, Fabiani C, Obici L, Cattalini M, Gattorno Marco, Cantarini L. Updated overview of molecular pathways involved in the most common monogenic autoinflammatory diseases. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY* 2018; 36: 3-9. [IF: 3.201; IF Ministeriale: 2.4].
  - 16) Marchetti C, Swartzwelter B, Gamboni F, Neff CP, Richter K, Azam T, Carta S, Tengesdal I, Nemkov T, D'Alessandro A, Henry C, Jones GS, Goodrich SA, St Laurent JP, Jones TM, Scribner CL, Barrow RB, Altman RD, Skouras DB, Gattorno Marco, Grau V, Janciauskiene S, Rubartelli A, Joosten LAB, Dinarello CA. OLT1177, a  $\beta$ -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA* 2018; 115: E1530-E1539. [IF: 9.504; IF Ministeriale: 3.6].
  - 17) Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno Marco. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY* 2018; 110: 32-38. [IF: 3.201; IF Ministeriale: 4].
  - 18) Mesini A, Loy Anna, Gattorno Marco, Moscatelli Andrea, Bandettini Roberto, Faraci Maura, Cangemi Giuliana, Cangemi Giuliana. Colistin Area Under the Time-Concentration in Children Treated With Intravenous Loading Dose and Maintenance Therapy. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES* 2018; 66: 808-809. [IF: 9.117; IF Ministeriale: 3].
  - 19) Semino C, Carta S, Gattorno Marco, Sitia R, Rubartelli A. Progressive waves of IL-1 $\beta$  release by primary human monocytes via sequential activation of vesicular and gasdermin D-mediated secretory pathways. *Cell Death & Disease* 2018; 9: 1088. [IF: 5.638; IF Ministeriale: 3.6].
  - 20) Ter Haar NM, van Delft ALJ, Annink KV, van Stel H, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, Benseler S, Brogan PA, Cantarini L, Cattalini M, Cochino AV, de Benedetti F, Dedeoglu F, de Jesus AA, Demirkaya E, Dolezalova P, Durrant KL, Fabio G, Gallizzi R, Goldbach-Mansky R, Hachulla E, Hentgen V, Herlin T, Hofer M, Hoffman HM, Insalaco A, Jansson AF, Kallinich T, Kone-Paut I, Kozlova A, Kuemmerle-Deschner JB, Lachmann HJ, Laxer RM, Martini A, Nielsen S, Nikishina I, Ombrello AK, Özen S, Papadopoulou

- Alataki E, Quartier P, Rigante D, Russo R, Simon A, Trachana M, Uziel Y, Ravelli Angelo, Schulert G, Gattorno Marco, Frenkel J. In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2018; 77: 1599-1605. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 12.35].
- 21) Tsui JL, Estrada OA, Deng Z, Wang KM, Law CS, Elicker BM, Jones KD, Dell SD, Gudmundsson G, Hansdottir S, Helfgott SM, Volpi Stefano, Gattorno Marco, Waterfield MR, Chan AY, Chung SA, Ley B, Shum AK. Analysis of pulmonary features and treatment approaches in the COPA syndrome. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL* 2018;4(2): pii 00017-2018. [IF: 12.244; IF Ministeriale: 9.795].
- 22) Uccelli A, Gattorno Marco. Neurological manifestations in autoinflammatory diseases. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY* 2018; 36: 61-67. [IF: 3.201; IF Ministeriale: 4].
- 23) Vanoni F, Caorsi Roberta, Aeby S, Cochard M, Antón J, Berg S, Brik R, Dolezalova P, Koné-Paut I, Neven B, Ozen S, Pillet P, Stojanov S, Wouters C, Gattorno Marco, Hofer M. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16: 60. [IF: 2.543; IF Ministeriale: 4.8].
- 24) Vanoni F, Federici S, Antón J, Barron KS, Brogan P, De Benedetti F, Dedeoglu F, Demirkaya E, Hentgen V, Kallinich T, Laxer R, Russo R, Toplak N, Uziel Y, Martini Alberto, Ruperto Nicolino, Gattorno Marco, Hofer M; for Eurofever and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). An international delphi survey for the definition of the variables for the development of new classification criteria for periodic fever aphtous stomatitis pharingitis cervical adenitis (PFAPA). *Pediatric Rheumatology* 2018; 16: 27. [IF: 2.543; IF Ministeriale: 4.8].
- 25) Volpi Stefano, Tsui J, Mariani M, Pastorino Claudia, Caorsi Roberta, Sacco Oliviero, Ravelli Angelo, Shum AK, Gattorno Marco, Picco Paolo. Type I interferon pathway activation in COPA syndrome. *CLINICAL IMMUNOLOGY* 2018; 187: 33-36. [IF: 3.557; IF Ministeriale: 4].

---

**U.O.S.D. Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia**


---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Translational research on pediatric tumors”*

**Description**

- 1) Development of patient-derived animal models, biologically and clinically relevant, for the study of tumor experimental therapies.
- 2) Development of new antitumoral drugs for personalized oncologic therapies and possible therapeutic combinations.
- 3) Development of innovative nanoparticles for the site-selective administration of high systemic toxicity drugs and implementation of therapeutic efficacy of old antitumoral drugs through the site-selective administration guided by penetrating peptides bound to nano-vehicles.
- 4) Implementation of antitumoral therapies based on molecular targeting through RNA-interference and the development of new gene therapy nanotechnological approaches.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Oncologia, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Laboratori Analisi

**External Collaboration**

Medicina Nucleare, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova  
 Dipartimento di Drug Design and Development e NanoBioInteractions&NanoDiagnostics Group, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova  
 Dipartimento di Anatomia e Istologia Umana, Università di Bari  
 Istituto San Raffaele, DIBIT, Milano  
 Dipartimento Biotecnologie, Università degli Studi di Siena  
 Dipartimento Oncologia Sperimentale, IRCCS INT-Milano  
 Università di Napoli Federico II e CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli  
 Laboratory of Computational Metagenomics, Università di Trento  
 Dip. Medicina Molecolare, Università di Roma La Sapienza  
 Northern Institute for Cancer Research, Newcastle University, UK  
 Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal  
 Cancer Medicine Research, St James's University, Leeds (UK).

**Background**

Neuroblastoma (NB) is a rare cancer of the sympathetic nervous system, but it accounts for around 15% of all pediatric oncology deaths. The majority of patients have metastatic disease, most of them progress despite intensive multimodal treatments, and recurrent disease in patients with high-risk NB remains a clinical challenge. The poor clinical outcome strongly correlates with amplification of the proto-oncogene *MYCN*. The identification of mutations in the *ALK* gene and the over-expression of *ALK* and *LIN28B* indicates these genes as oncogenic drivers of NB transformation. Several tumor suppressor (TS) miRNAs associated with aggressive disease phenotype are aberrantly under-expressed in NB. Moreover, most anti-cancer agents are being used at maximally tolerated doses, leading to short- and long-term toxicity in many patients. The development of site specific drug delivery system and efficient drug targeting

approaches helping to overcome the systemic toxicity is an active area of research. Up-regulation of the protein nucleolin (NCL) represent a potential biomarker for cancer diagnosis and a target for cancer treatment in adult cancers. By contrast, little is reported about NCL and NB.

### **Hypothesis and significance**

We hypothesize that TS miRNA replacement therapy combined with siRNA-mediated silencing of *ALK* and *LIN28B* may represent an effective improvement to exploit the full therapeutic potential of RNAi by restoring fundamental loss of functions and by knocking-down gain of functions in NB cells. The use of NB cells and tumor-microenvironment targeted liposomal nanoparticles will allow the specific delivery of RNAs to the tumors.

Moreover, based on preliminary findings, we hypothesize that NCL could represent a novel cell surface protein to be targeted by drug-loaded nanoparticles for an innovative therapeutic strategy in NB. NCL might also act as a potential clinically relevant risk factor in NB.

### **Specific aims**

- To develop effective targeted nanocarriers for miRNA replacement therapy of NB.
- To define the role of siRNA-mediated silencing of *ALK* and *LIN28B* in combination.
- To develop combined RNAi-based strategies for NB using miRNA mimics to replenish specific TS functions and siRNAs able to knockdown *ALK* and *LIN28B* oncogenic functions.
- To sensitize NB cells to conventional chemotherapy by the use of the best performing combination of small RNAs delivered by targeted nanoparticles.
- To develop effective NCL-targeted nanocarriers for combined anti-cancer agents and RNA interference-based strategies in clinically relevant NB mouse models.
- To compare the efficiency of targeting NCL with that of targeting other receptors within the tumor microenvironment.
- To set clinical grade therapeutics, to be tested in refractory/recurrent NB.
- To validate NCL as a prognostic factor of NB.

### **Expected outcomes**

One of the major challenges anticancer therapies face, arise from cell heterogeneity that characterizes solid tumors. They differ on the activated signaling pathways, which enable among them different levels of drug resistance, as well as on surface cell markers/receptors, which ultimately limit the access of a specific treatment to more than one cellular component within the tumor. It thus evident that future anticancer therapies must present different levels of targeting: at the tissue, cell and molecular level. We hypothesize that this will be possible with a novel generation of medicines, nanotechnology-based, known to be versatile and tailored according to the tissues/cells to be targeted and number (and nature) of the drugs to be delivered.

The ideal RNAi-based therapeutic combination coming out from the present project should lead to a synergistic cancer cell killing while reducing the chemotherapy-associated systemic toxicity.

Moreover, cell surface NCL is proposed as a new targetable receptor of tumor cells and of endothelial cells of tumor vessels. The contextual validation of NCL as a prognostic marker in NB will establish the fundamental basis for NCL-mediated nanotherapeutic

strategy through intracellular delivery of synergistic anti-cancer drugs and/or siRNA-based therapy.

**Significance and innovation**

This research proposal will provide a major breakthrough in treatment of Neuroblastoma patients at risk of relapse by enhancing the local delivery of highly specific 'drugs' into the tumor cells while reducing the toxicity associated with intensive chemotherapy regimens presently used, which is particularly important in childhood.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This project presents a high relevance for the Pediatric Oncology and for the SSN, as the ultimate goal is to translate the results obtained through preclinical research into clinical practice.

The impact on cancer is high because this proposal is aimed to find better treatment for Neuroblastoma patients, for whom current therapies are not sufficiently effective.

---

*"Investigation of microbiome in children with Neuroblastoma to unravel potential roles in etiology and response to current therapy"*

**Objective(s)**

1) To evaluate whether children affected with Neuroblastoma (NB) have microbiota colonization different from that of healthy children of same age. 2) To evaluate whether the different stages of Neuroblastoma may be ascribed to different microbiota colonization. 3) To evaluate whether response to chemo and/or immune therapies correlates to different microbiota compositions. 4) To mimic in animal models of neuroblastoma the efficacy of fecal transplantation to restore microbiota compositions associated with healthy children or with NB responders.

**Description**

NB is the most common extra-cranial tumor in infants and the fourth in children. Neuroblastoma (NB) is a developmental tumor deriving from either neural crest precursors that escape differentiation or from de-differentiated sympathetic cells. NB has a broad spectrum of clinical presentation at onset, ranging from localized disease (stage L) to metastatic disease (stage M). In stage M, the metastatic diffusion mainly affects the bone marrow (BM) and BM infiltration is the worse prognostic factor. Another important prognostic factor is age, since infants and toddlers (0-18 months at onset) have a better prognosis and sometimes exhibit spontaneous regression of the tumor. Therefore, the prognosis for subjects with NB is highly different, being excellent for stage L1 of any age (98%), good for stage L2 children and stage M infant-toddlers (75-80%), but poor for stage M children, whose overall 3-year survival is still around 55%. In addition, approximately one third of children with stage M do not respond to first-line therapy and two third of those that have achieved complete response eventually relapse and die of the disease.

In recent years, it has been demonstrated that the intestinal microbial flora (microbiota) plays an important role in modulating the status of the host. The human microbiota is a collection of about  $3 \times 10^{13}$  microorganisms, predominantly commensal bacteria, whose genetic material, the microbiome, can significantly influence human health. The microbiome can prevent colonization and growth of pathogens, produce beneficial substances and metabolize toxins, but it can also produce toxic, oncogenic or inflammatory substances. The role of microbiome in carcinogenesis and tumor



progression has been demonstrated in some adult tumors. In NB there is no information, except that the microbiome of NB-bearing mice is different from that of healthy animals. However, it is extremely interesting that the microbiota of infants and toddlers is different from that of children. In the first case the microbiota composition is influenced by environmental exposure during pregnancy and by delivery and feeding modalities. In children, the microbiota impressively changes in accordance with the shift to a more complex diet becoming very similar to that of the adults.

Since the 18 months of age is a common cut-off for both microbiota composition and NB prognosis, we want to explore the contribution of the former in driving the natural history of NB. Moreover, since in adult cancer, efficacy of treatment correlate with presence of specific microbiota, we will explore its potential effect on response to chemo and immune therapy currently employed in NB treatment.

#### **Internal collaborations**

U.O.C. Oncologia, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Laboratori Analisi.

#### **External collaborations**

Laboratory of Computational Metagenomics, Università di Trento  
Università di Napoli Federico II e CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli  
Dipartimento Oncologia Sperimentale, IRCCS INT-Milano  
Northern Institute for Cancer Research, Newcastle University, UK  
Cancer Medicine Research, St James's University, Leeds (UK)

#### **Tasks to reach the specific aims**

1) Analysis of the microbiome in children with NB and age-matched healthy children. 2) Analysis of the microbiome in age-matched children with either localized or metastatic NB. 3) Analysis of microbiome at diagnosis and during first line therapy and correlation with clinical response. 4) Efficacy evaluation of microbiota transplant in preventing NB insurgence and in improving response to chemo and immune therapies.

#### **Background**

In pediatric subjects with NB the prognosis is deeply affected by age at diagnosis being worse for children over 18 months of age and better for infant-toddlers (< 18 months). Up to now no reason for this peculiar age effect has been found. The intestinal microbial flora (microbiota) plays important roles in the maintenance of an healthy state by controlling invasions by pathogens and regulating immune responses. Its composition deeply changes around 18-24 months of life according to a shift from a milk-based diet to a more complex one. The identical age cut-off for both NB prognosis and microbiota composition may indicate a potential relationship between NB natural history and intestinal flora.

#### **Hypothesis and significance**

The different clinical behavior of NB tumors (localized vs metastatic) and the different prognosis in relation to age may be related to different microbiota. In addition, the difference in treatment response (occurring mostly within the subset of subject with metastatic disease) may be also due to different intestinal flora. If the hypotheses are confirmed, changes in risk assignment and in treatment options can be envisaged.

**Specific aims**

We will analyze the microbiome of subjects with NB in comparison with that of age-matched children healthy children. Stools will be obtained from all subjects diagnosed with NB at the Italian pediatric oncology centers at onset. Stools will be collected in fecal collection tubes and shipped to the Laboratory of Experimental Therapy in Oncology of IGG. The stools from healthy subjects will be collected at the Gaslini Institute. Stools will be stored at -80°C until DNA extraction will be performed. The bacterial 16S diversity will be analyzed at the Cebio Department of the University of Trento. An “ad hoc questionnaire” will be presented to all the mothers to collect information on delivery modality, diet, feeding, environmental exposure and drug usage during pregnancy and first years of life.

For subject with metastatic NB, stools will be also collected at the end of induction chemotherapy, after myeloablative therapy and autologous transplant, and before and after immunotherapy. The microbiota composition will be then analyzed in relation to: healthy or NB status, localized or metastatic NB, responders or no responders to chemo- or immune-therapy. If significant differences in microbiota composition will be found, we will perform fecal transplant in appropriate NB preclinical models at the Animal Facility in Genoa.

**Expected outcomes**

From the data obtained we will define: 1) difference in the microbiome in patients with NB as compared to healthy subjects of the same age; 2) difference in the microbiome between patients with localized or metastatic NB; 3) difference in the microbiome of subjects that respond or not respond to chemo- or immune-therapy; 4) a fecal transplantation protocol will be finally tested in children with NB.

**Significance and innovation**

This research proposal will provide information on microbiota composition in the pediatric age, that is actually lacking and it will be of help for additional researches in pediatrics. As for patients with NB, this research will inform on the potential different etiology of localized and metastatic NB and on potential markers of clinical response. Moreover, new risk classification and new treatments for children with metastatic NB based on a more personalized medicine will be developed.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This proposal is aimed to find potential factors contributing to the etiology and prognosis of the most frequent extra-cranial pediatric tumor. The findings can be immediately translated in modification of the current risk stratification and treatment options that may lead to improved survival rate for children with metastatic NB.

---

**Publications**

- 1) Bocca P, Di Carlo E, Caruana I, Emionite L, Cilli M, De Angelis B, Quintarelli C, Pezzolo A, Raffaghello L, Morandi F, Locatelli F, Pistoia V, Prigione Ignazia. Bevacizumab-mediated tumor vasculature remodelling improves tumor infiltration and antitumor efficacy of GD2-CAR T cells in a human neuroblastoma preclinical model. *OncImmunology* 2018; 71: e1378843. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
- 2) Corrias Maria Valeria, Parodi Stefano, Tchirkov A, Lammens T, Vicha A, Pasqualini C, Träger C, Yáñez Y, Dallorso Sandro, Varesio Luigi, Luksch R, Laureys G, Valteau-

- Couanet D, Canete A, Pöetschger U, Ladenstein R, Burchill SA. Event-free survival of infants and toddlers enrolled in the HR-NBL-1/SIOPEN trial is associated with the level of neuroblastoma mRNAs at diagnosis. *PEDIATRIC BLOOD & CANCER* 2018; 30: e27052. [IF: 2.646; IF Ministeriale: 6].
- 3) Ferretti Elisa, Di Carlo E, Ognio E, Fraternali-Orcioni G, Corcione Anna, Belmonte B, Ravetti JL, Tripodo C, Ribatti D, Pistoia V. IL-25 dampens the growth of human germinal center-derived B-cell non Hodgkin Lymphoma by curtailing neoangiogenesis. *Oncolmmunology* 2018; 7: e1397249. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
  - 4) Morandi Fabio, Amoroso Loredana, Dondero A, Castriconi R, Parodi Stefano, Luksch R, Casale F, Castellano A, Garaventa Alberto, Moretta A, Bottino C, Ponzoni Mirco, Corrias Maria Valeria. Updated clinical and biological information from the two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with relapsed/refractory neuroblastoma. *Oncolmmunology* 2018; 7: e1468953. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
  - 5) Morandi Fabio, Frassoni Francesco, Ponzoni Mirco, Brignole Chiara. Novel Immunotherapeutic Approaches for Neuroblastoma and Malignant Melanoma. *Journal of Immunology Research* 2018; 2018: 8097398. [IF: 3.298; IF Ministeriale: 4].
  - 6) Ponzoni Mirco, Curnis F, Brignole Chiara, Bruno S, Guarnieri D, Sitia L, Marotta R, Sacchi A, Bauckneht M, Buschiazzo A, Rossi Andrea, Di Paolo Daniela, Perri Patrizia, Gori A, Sementa Angela Rita, Emionite L, Cilli M, Tamma R, Ribatti D, Pompa PP, Marini C, Sambuceti G, Corti A, Pastorino F. Enhancement of Tumor Homing by Chemotherapy-Loaded Nanoparticles. *Small* 2018; 14: e1802886. [IF: 9.598; IF Ministeriale: 6].
  - 7) Ponzoni Mirco, Pastorino Fabio, Di Paolo Daniela, Perri Patrizia, Brignole Chiara. Targeting Macrophages as a Potential Therapeutic Intervention: Impact on Inflammatory Diseases and Cancer. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 2018; 19: E1953. [IF: 3.687; IF Ministeriale: 6].

## Core Facilities

---

### Schedule of research activities to be carried out in 2019

“Optimization of cytometric methods in the field of translational diagnostics”

#### Descriptions

Considering the great flexibility and adaptability of traditional cytofluorimetry, cell sorting, and imaging flow cytometry methods, our activity will be focused on the standardization of multiparametric panels, already tested in previous collaborative studies, that can be used systematically in the study of different diseases. This will contribute to an in-depth knowledge of the immunological features of patients and will allow the improvement of both diagnostic and the prognostic/therapeutic approaches. Furthermore, cytofluorimetry is increasingly proving to be a useful method also in the study and characterization of extracellular vesicles. Given the potential prognostic and diagnostic importance of these latter, one of our priorities is to develop or optimize methods for their detection and to study their phenotype in health subjects and in different diseases.

The presence of state-of-the-art cell separators will also allow the different research groups collaborating with the Core Facilities laboratories to carry out studies more focused on diseases of interest for the Istituto Gaslini, also considering very small or neglected disease populations.

Cell imaging based on cytofluorimetry will allow, as in the past, checking of data obtained with cytofluorimetry and also the execution of studies on apoptosis, translocation, compartmental co-localization, and cell-cell interaction.

In order to guarantee optimization and standardization of the results obtained and their correct interpretation, all the activities of the Core Facilities will be carried out in collaboration with experts in the field from Gaslini or from other national or international research institutions.

#### Internal Collaborations

All Gaslini units in different periods

#### External Collaborations

Medicina, DIBRIS, CEBR, Chimica, Farmacia, Università di Genova, Istituto Italiano Tecnologico (GE), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, CNR di Milano, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - Unità Renale Dipartimento di Medicina, Humanitas (MI)

#### Tasks to reach the specific aims

- a) Fine tune our analytical and sorting procedures with a special view to extracellular vesicle characterization
- b) Improve our ability to elaborate big cytometric and statistical data
- c) Cooperate with genetic and proteomic laboratories to create an harmonic workflow
- d) Find a correlation between research data and patient clinical clustering

#### Background

Flow cytometric techniques have been used in research and diagnosis for more than forty years and flow cytometry, for most of its application fields, has widely demonstrated to be irreplaceable. Even if for many years flow cytometry seemed to have reached its maximum expansion, in the last few years new technologies

enormously increased the maximum amount of available channels and thus the maximum amount of data obtainable from a single sample.

**Hypothesis and significance**

The development of standardized wide multiparametric panels could help, both translational research and diagnostics, to identify patient subgroups through the discovery of specific phenotypic fingerprints. The cell sorting approach, in collaboration with genetic and proteomic laboratories, will help to better characterize these patients in order to achieve a personalized therapy objective.

**Specific aims**

The harmonic combination of flow cytometric analyses, cell sorting and imaging flow cytometry, together with proteomic and genetic approaches, will be focused on the improvement of our knowledge of cellular pathological pathways. This will contribute to develop personalized therapies both in the field of pediatric pathologies and in chronic and oncological diseases.

**Expected outcomes**

The main interest of the Cytometric Core Facility is to help researchers and clinicians in the development of tailored panels and in the correct interpretation of the obtained data. These goals have always been achieved using the most updated cytometric and statistical approaches. As already happened in the past years, we expect to give our contribute in the creation of improved workflows, which will enhance quality of diagnosis and treatment.

**Significance and innovation**

The harmonic cooperation between all the Omics (cytomics, proteomics genomics) of our Institute and their constructive dialogue will enormously improve the deepness of phenotypic and metabolic characterization of rare disease pathophysiology. The design and fine tune of a coordinated workflow will help to perform rapid screenings on large cohorts of patients and thus, applying a robust statistic analyses, to identify new pathological markers.

Moreover, this synergic work could become a fundamental approach to the correct management of patients, both for rare diseases and for chronic pathologies, and can result in large cost and time savings.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

An enhancement in the quality of diagnosis and treatment, mainly due to increasingly focused therapies, together with a better management during the initial phase of the disease will improve the effectiveness of public health taking to a large saving of time and money.

---

*“Proteomics and Metabolomics applied to Precision Medicine: innovative methods of patient stratification based on the correlation between Big Data and Clinic”*

**Description**

The development of sophisticated analysis techniques, such as the study of the metabolic and proteomic profile of biological samples by means of high-resolution mass spectrometry, will be a fundamental step for the characterization of the pathogenetic mechanisms underlying diseases and consequently an additional tool for the stratification of patients. To achieve this goal we will have to build new study models

that take into account all possible clinical variables, a large number of biological replicates, structured in different time points to have statistical strength and be predictive. Therefore, in order to improve the reproducibility of advanced experimental designs and minimize the loss of precious samples, part of our research will be dedicated to the miniaturization of processes for the preparation of biological samples, thus reducing the amount needed for the experiment, and their automation, eliminating sources of human error. At the same time, we will start systematic cataloging of the most relevant metabolites in the pathophysiological processes of interest in order to build an experimental library of compounds, thus increasing the accuracy and precision of our analyses in the clinical field. In the same way, to address the complexity of the results obtained, we want to implement systemic approaches that integrate Proteomics, Metabolomics but also Genomics and Transcriptomics with clinical stratification. An example is the Weighted Co-expression Network Analysis (WGCNA) which correlates Omic data expression to clinical phenotype. WGCNA could provide a functionally oriented way to identify new biomarkers and biological processes relevant to the pathology. The graphical representation of the results will then be performed with software dedicated to network analysis such as Perseus or Cytoscape.

The activities described are carried out thanks to an avant-garde technological endowment and highly qualified personnel, requirements which, if further implemented, could lead the Core Facilities to acquire the role of reference center for Proteomics and Clinical Metabolomics applied to Precision Medicine, also for entities that do not have such technology but that, by providing their own case studies, would contribute to deepen the bi-directional association between biological and clinical data, with a view to a correct framing and a more targeted management of the patient, an objective of collective interest.

The development of this project would make it possible to:

- Coordinate, centralize and optimize the programming set out in the lines of research 2018-2020.
- Strengthen scientific research in the field of pathologies of strategic interest for the Gaslini Institute, virtuously involving all Units, from Departments to Research Laboratories.
- To promote excellence in the field of diagnosis and treatment of diseases.
- To become a reference center (for example for rare diseases).
- To increase and update the didactic offer, promoting specialized courses that aim at reducing the distance, still existing today, between the advancement of omic technologies in general, of proteomics/metabolomics in particular, and the medicine practiced in everyday life.

#### **External Collaborations**

Medicina, DIBRIS, Chimica, Farmacia, Università di Genova, Istituto Italiano Tecnologico, Genova, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, CNR di Milano, Humanitas, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - Unità Renale Dipartimento di Medicina

#### **Tasks to reach the specific aims**

- a) Refine our ability to collect omics data
- b) Build a pipeline for integrating/correlate the different data
- c) Correlate the research data to clinical stratifications

d) Validate the markers in a clinical setting (from bench to bedside)

### **Background**

Personalized or precision medicine, using the so-called "omics" technologies, defines a state of illness at a resolution that is so high as to allow a fine stratification of the affected and the more precise identification of molecular markers that can act as targets for the therapies. In order to implement personalized medicine, it is, therefore, necessary to know not only the genome sequence but also what genes are transcribed (transcriptome) and produced, proteins (proteome) and metabolites (metabolome). These approaches generate an enormous amount of data (big data) that are analyzed with bioinformatics systems thus obtaining an individualized profile for each individual patient.

### **Hypothesis and significance**

The combination of Proteomics and Metabolomics consent to the rapid screening of protein and metabolic phenotype in pediatric patients using innovative methods of sampling, analytical separation and data acquisition. The use of these methods allows to identify patient subgroups through the knowledge of specific pathogenetic mechanisms or biomarkers and to plan personalized therapies.

### **Specific aims**

The use of high-resolution mass spectrometries will be focused on expanding the range of diagnostic/prognostic parameters to develop personalized innovative therapies in the field of neonatal and pediatric diseases as well as chronic and oncological diseases, in order to translate the results into clinical practice. These tools will be used in synergy by different research groups of the Institute, within the programmed research lines.

### **Expected outcomes**

The activity carried out is protein sequencing and the characterization of small molecules, on a large scale, by mass spectrometry, in order to identify and accurately quantify the changes caused by specific perturbations (eg infections, viruses, genetic variants) for the study of dynamic biological processes. This strategy will allow the molecular stratification of patients in the context of Personalized Medicine introducing a new high-definition molecular phenotyping model.

### **Significance and innovation**

This technological advance will allow our Institute to build a real convergence between the different Omics, favoring the approach of the technologies for the characterization of the phenotype (proteins and metabolites) and the study of the Genotype (DNA and RNA). We will be able to program new experimental designs by applying the operating principles of clinical practice (robustness, sensitivity, selectivity, ease of use and high number of samples/day) without renouncing the advantages of omics technologies (global information on the sample not vitiated by a priori hypotheses). We will have the opportunity to repeat in the field of Proteomics and Metabolomics the change of concept already happened some years ago for the studies of Genome-Wide-Association (GWAS) and then to perform the rapid screening on large sample populations, divided by type and apply a rigorous statistic to identify new pathology markers. Through System Medicine processes, we will be able to correlate this information, specific for each patient, with the clinical stratification with the aim of constructing new study models and be predictive. This project is strategic, however, also for organizations that

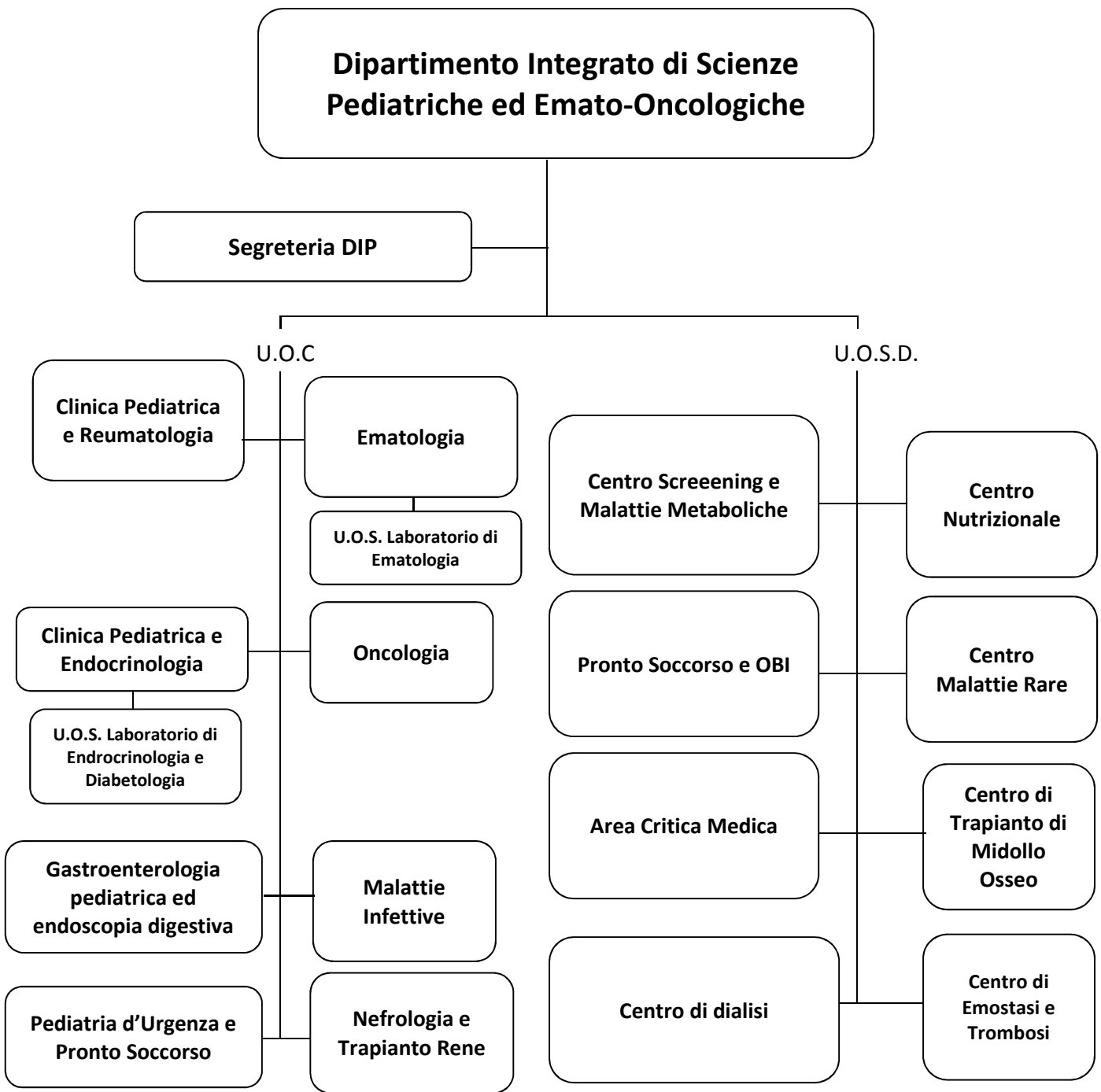
do not have this technology but who, sharing their case studies, will contribute to deepening the association between biological data and clinical data, with a view to a correct classification and a more targeted patient management , certainly an objective of collective interest.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Personalized medicine will improve the effectiveness of public health, through appropriate disease prevention, better management during the initial phase as well as a specific clinical response of the patient with respect to different therapeutic treatments. The potential repercussions on the reduction of health costs in terms of cost-effectiveness and cost-benefit are equally evident.

---





---

**U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Clinical and pathogenetic characterization of children with rheumatic diseases”*

**Description**

The Pediatric Clinic and Rheumatology unit is a centre of excellence in Rheumatology 2008-2023 of the European League Against Rheumatism (EULAR) and home to the international coordination centre of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). In addition to the main active international registries coordinated by PRINTO, Pharmachild (pharmacovigilance in JIA treated with biological drugs or methotrexate), and Eurofever (international registry of pediatric and adult patients with autoinflammatory diseases aimed at studying new classification criteria, genotype-phenotype correlation, and pathogenetic mechanisms), international collaboration research activity is carried out to define new standards in the treatment of JIA as well as appropriate measures to evaluate outcome. With the development and the conduction of new clinical studies, both not-for profit and in collaboration with the pharmaceutical industry, objective of the unit is the collection of a large sample of data on JIA patients whose analysis can yield information on the access to biological drugs in the different countries, promoting the use of standard quantitative measures in the clinical practice for the evaluation of children with JIA, and the comparison of the same results according to disease category in different areas and categories of patients. In consideration of the role acquired over the last few years by the articular echography and musculoskeletal MRI in the evaluation of disease status and of short- and long-term outcome in JIA, our unit, in order to define and produce guidelines for the scientific community, has for several years conducted research projects aimed at validating reliability, feasibility, and validity of these techniques. Our unit is also involved in the conception, implementation, and validation of new instruments for measurement of disease activity, severity of symptoms, and disability in pediatric rheumatology, and in particular for juvenile dermatomyositis. Concerning the study of autoinflammatory diseases, clinical activities will continue to be focused on the pathogenesis of diseases related to NLRP3 gene and CERC1 (DADA2), on the development of a functional test for the diagnosis of ADA2 deficiency, and an in-depth analysis of the proteomic profile will be conducted to identify potential biomarkers. In particular, we plan to use the knock-in mouse model for the development of new therapeutic strategies. Clinical activity will be continued for patients with primary immunodeficiencies as well as the research of gene mutations responsible for syndromes through the use of a new NGS panel containing more than 250 genes and, in selected cases, the study of the exome. New in vitro models will be developed through iPS of selected immunodeficiencies and a feasibility study of a new neonatal screening for primary immunodeficiencies (TRECS) will be started.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale,  
U.O.C. Genetica Medica,  
U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare e Servizi Core Facilities

**External Collaborations**

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. Gruppo internazionale 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 Research 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

#### **Tasks to reach the specific aims**

A number of therapeutic options are available for the management of paediatric rheumatic disease. The availability of international registries coordinated by our Unit will allow the enrollment a large set of patients thanks to the help of the centres belonging to the network of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation.

#### **Background**

Paediatric rheumatic diseases including autoinflammatory diseases are rare paediatric conditions that might lead to important short-term and long-term disability.

#### **Hypothesis and significance**

The overall hypothesis is that to overcome the large fragmentation of research in paediatric the only possibility is to connect paediatric rheumatology centres in order to collect a critical mass of data in a reasonable amount of time.

**Specific aims**

Investigation of long-term risks and adverse reactions during the treatment of paediatric rheumatic diseases.

Comparison of therapeutic options available for the treatment of Pediatric rheumatic diseases and assessment of their efficacy and safety.

Development of imaging outcome measurements for the assessment of treatment efficacy in JIA clinical practice and research field (clinical trials).

Regular enrollment of patients for the adaptation/validation of measures to evaluate disease activity, muscle strength and function in a large population of juvenile dermatomyositis (JDM) patients seen in daily care with a wide range of disease activity and severity.

Evaluation of improvement in quality of life of paediatric rheumatic diseases.

Comparison of the treatments used in the management of children with paediatric rheumatic diseases in different countries.

Collection of information on the access to biologic medications in different countries.

**Expected outcomes**

To compare the current outcomes of children with paediatric rheumatic diseases across continents and countries and define the best treatment option for paediatric rheumatic diseases.

Development and validation of new outcome measures for JDM may represent useful tools to monitor the disease course over time in an individual patient.

Development of MRI and US scoring systems to assess treatment efficacy in JIA.

**Significance and innovation**

The rationale behind the research activity of our Unit is to combine the efforts of paediatric rheumatologists belonging to the international community in order to guarantee a critical mass of patients' data to support the validation and implementation of new treatment standards for JIA.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The significant surge of new treatments for children with rheumatologic diseases following the completion of clinical trials in the field of paediatric rheumatology has transformed a sector, which was previously neglected, allowing children to be treated with drug approved for use in children (namely juvenile idiopathic arthritis) in Italy and in the other EU countries.

---

*"Clinimetrics studies in paediatric rheumatology"***Description**

Design, implementation, and validation of new tools for assessing disease activity, symptom severity and disability in pediatric rheumatology.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Radiologia, U.O.S.I.D. Centro Trials, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

**External Collaborations**

Rheumatology Department, Great Ormond Street Hospital, London; about 50 Italian and foreign pediatric rheumatology centers belonging to the PRINTO network

**Tasks to reach the specific aims**

As regards juvenile idiopathic arthritis (JIA), in 2019 the enrollment of patients with systemic JIA for the ongoing research project aimed at the development and validation of the systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score (sJADAS) will be carried on. As regards juvenile dermatomyositis (JDM), in the upcoming year a research project aimed at the longitudinal validation of the recently published Juvenile DermatoMyositis Activity Index (JDMAI) will be designed and launched. The study will help selecting the final version of the tool among the six preliminary instruments proposed; furthermore, the cutoffs in the score that correspond to the states of inactive disease and low, moderate, and high disease activity in JDM will be established. In the meantime, being the hybrid MMT-8/CMAS (hMC) one of the component of two of the preliminary versions of the JDMAI, this new tool for muscle strength assessment will be further tested; we are also planning to test the performance of “reduced” versions of the original muscle assessment tools (MMT-8 and CMAS).

**Background**

Evaluation of disease activity is a fundamental component of the clinical assessment of children with chronic rheumatic diseases, as persistently active disease plays a major role in causing organ damage and functional disability. In 2009 our group developed the first composite disease activity score for JIA, named JADAS, to be used in children with the non-systemic categories of JIA; more recently, a research project aimed at the development and validation of a JADAS version for use in systemic JIA has been launched. As regards JDM, our group has recently developed and validated both hMC, a hybrid tool for strength assessment, and JDMAI, the first composite disease activity score for measurement of muscle and skin involvement in JDM, that has been devised similarly to JADAS.

**Hypothesis and significance**

The objectives of the management of chronic paediatric rheumatic diseases are to ameliorate patient symptoms and to improve inflammatory manifestations in an effort to improve health-related quality of life and prevent irreversible damage. The attainment of these goals is facilitated by the constant monitoring of disease course and child health status through the regular application of validated outcome measures. The incorporation of these assessments in daily care requires the use of sensitive, precise and feasible tools, that are easily utilizable in a busy clinic. Studies in adult patients with rheumatoid arthritis have demonstrated that clinical and biological outcomes are improved if a treat-to-target strategy is implemented, i.e., through the practice to aim for minimal levels of disease activity by frequent adjustment of therapy according to quantitative indices. A similar approach has been recently proposed both in JIA and JDM.

**Specific aims**

- To continue the enrollment of patients for the validation of the so-called “systemic JADAS”.
- To further test the hMC in a large population of JDM patients seen in daily care with a wide range of disease activity and severity.
- To test the performance of “reduced” versions of MMT-8 and CMAS, (the most widely used tools for assessment of muscle involvement in JDM), for its use in routine care.

- To longitudinally validate the JDMAI in order to select its final version and to define cutoffs in the score that correspond to the states of inactive disease and low, moderate, and high disease activity in JDM.

**Expected outcomes**

The expected outcome of the research project is to develop and validate new outcome measures, namely sJADAS and JDMAI, that, being composite disease activity scores (respectively, for sJIA and JDM), could work as useful tools to monitor the disease course over time in an individual patient. We are also planning to compare disease status across individual patients or patient groups, to support decisions about enrollment into clinical trials, to establish requirements for changes in therapies, and to define therapeutic goals. As regards hMC and “reduced” versions of MMT-8 and CMAS, we aim at developing simplified but equally reliable tools primarily proposed for use in daily care of JDM patients.

**Significance and innovation**

JDMAI and sJADAS are the first composite disease activity scores for JDM and sJIA, respectively: they are made up by pooling individual measures of disease activity into a single instrument and they are meant to quantify the absolute level of activity by providing one summary number on a continuous scale. Therefore, they may be suitable to implement a treat-to-target approach both in JDM and sJIA, aimed to achieve and maintain tight disease control, with treatment escalation if a target score is not reached, and may serve as an effective primary outcome measure in therapeutic trials, similarly to JADAS in non-systemic JIA categories.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

In recent years, there has been a great deal of effort to devise quantitative measures for the assessment of the disease and health status of children with chronic rheumatic diseases. However, most of the proposed instruments have remained essentially research tools and are not routinely administered in many centers. One of the reasons that may explain why these tools are uncommonly incorporated in standard clinical care is their length and complexity. To foster regular quantitative assessment in daily practice, there is a need for measures that are simple, easy to administer, and quick. The adoption of the aforementioned tools, especially JDMAI and sJADAS, may promote the incorporation of regular quantitative measures in JDM and sJIA clinics and may contribute to improve the quality of patient care.

---

*“Implementation of experimental randomized clinical trials for the evaluation of therapeutic efficacy of new drugs in pediatric rheumatology”*

**Description**

Design, implementation, organization, and conduction of new experimental clinical trials for the evaluation of the therapeutic efficacy of new drugs in rheumatic diseases of infancy and adolescence.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Radiologia, U.O.S.I.D. Centro Trial, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

**External Collaborations**

More than 650 centres of the network "Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO, [www.printo.it](http://www.printo.it))"

**Tasks to reach the specific aims**

The involvement of a wide number of Pediatric Rheumatology centres around the world into phase III and IV randomized clinical trials (both sponsored by for profit or not for profit entities) will grant a larger quantity of data and a more robust analysis that can facilitate the definition of new standards of care and treatment of JIA.

**Background**

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic inflammatory disease of presumed autoimmune etiology that affects ~1 of 1,000 children worldwide. It is the most common chronic rheumatic disease in the pediatric age and an important cause of short-term and long-term disability. A number of therapeutic options are available for the management of JIA, ranging from NSAIDs to systemic or intra-articular corticosteroids, to the traditional disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), to the novel biologic agents, whose safety and efficacy need to be studied within specific clinical trials in pediatric population.

**Hypothesis and significance**

The rarity of pediatric diseases, including rheumatic diseases, require involvement of several centres to reach a critical mass of patients' data. The availability of the PRINTO network ([www.printo.it](http://www.printo.it)), which has collected data for over 42,000 children in its past 23 years of activity, has and will allow to properly establish the safety and efficacy profile for the treatments of the pediatric rheumatic diseases.

**Specific aims**

Evaluation of the safety and efficacy of new biological drugs and / or alternative therapeutic approaches for the treatment of rheumatic diseases in the pediatric population.

**Expected outcomes**

Design, implementation and coordination of new clinical studies for the evaluation of the therapeutic efficacy of new experimental drugs or strategies for the treatment of rheumatic diseases in childhood and adolescence.

**Significance and innovation**

As defined by the report for the 10 year of the EU Paediatric Regulation, there has been some considerable progress in the availability of medicines for children in certain therapeutic fields because of the Regulation. Rheumatology or infectious diseases are often referred to as prime examples.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The significant surge of new treatments for children with rheumatologic diseases following the completion of pediatric investigation plans (PIPs) in the field of paediatric rheumatology has transformed a sector, which was previously neglected, allowing children to be treated with drug approved for use in children (namely juvenile idiopathic arthritis) in Italy and in the other EU countries.

---

*“Clinical-therapeutic aspects of rheumatic diseases evaluated by observational studies”*

**Description**

Implementation and conduction of observational studies focused on the clinical-therapeutic aspects of rheumatic diseases in children and adolescents. These studies are also based on the availability of data from the Pharmacovigilance Registry

(Pharmachild), the epidemiological study on the outcome of juvenile idiopathic arthritis “Epidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis” (EPOCA), and from Registries of autoinflammatory Rare Diseases (Eurofever).

**Internal Collaborations**

U.O.C. Radiologia, U.O.S.I.D. Centro Trial, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica, U.O.C. Genetica Medica, U.O.S. Diagnostica Molecolare e Malattie Ereditarie

**External Collaborations**

Circa 650 centri appartenenti al network di Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation (PRINTO, [www.printo.it](http://www.printo.it)) e Università degli Studi di Genova.

**Tasks to reach the specific aims**

Implementation and update of registries to collect clinical, laboratory and genetic data about juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases.

Data are collected in collaboration with the centres belonging to the Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation (PRINTO at [www.printo.it](http://www.printo.it)).

**Background**

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic inflammatory disease of presumed autoimmune etiology that affects ~1 of 1,000 children worldwide. It is the most common chronic rheumatic disease in the pediatric age and an important cause of short-term and long-term disability.

The autoinflammatory diseases (AIDs) are a group of medical disorders, derived from defects or dysregulation of the innate immune system

**Hypothesis and significance**

Pharmachild, EPOCA and Eurofever: long-term safety, efficacy, quality of life and outcome information in Juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases are scanty.

The availability of large international registries will allow filling the gap in knowledge.

**Specific aims**

Pharmachild, EPOCA and Eurofever: definition and analysis of the long-term safety, efficacy, quality of life and outcome evaluation in Juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases.

**Expected outcomes**

Comparison and analysis of the current outcomes (efficacy, safety, quality of life) of children with JIA or autoinflammatory diseases across continents and in different patients' types.

**Significance and innovation**

The rationale behind the observational research activity of our Unit is to combine the efforts of paediatric rheumatologists belonging to the PRINTO network in order to guarantee a critical mass of patients' data, which is essential to answer the current questions of Pediatric Rheumatology, and eventually to fulfil the unmet medical needs in JIA, and to provide systematically obtained evidence for health authorities.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The significant surge of new treatments for children with rheumatologic diseases following the completion of pediatric investigation plans (PIPs) in the field of paediatric



rheumatology has transformed a sector, which was previously neglected, allowing children to be treated with drug approved for use in children (namely juvenile idiopathic arthritis) and in the other EU countries.

---

*“New classification criteria of rheumatic diseases”*

**Description**

The classification of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) of the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) presents aspects that can be considered currently outdated. The study aims to develop new classification criteria for AIG through an evidence-based validation process.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Radiologia, U.O.S.I.D. Centro Trial, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

**External Collaborations**

- About 80 centers belonging to the network of Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO, [www.printo.it](http://www.printo.it))
- Università degli Studi di Genova.

**Tasks to reach the specific aims**

The project includes the enrollment of a prospective cohort of at least 1,000 JIA patients, evaluated at onset and at 4 times points since the disease onset (within the first and after at least 3 months the second and then at least annually up to year 5). Related biologic samples will be collected at the first 2 time points (ANA, anti CCP, RF, HLA B27). The leftover of the HLA B27 samples will be used for additional genetic analysis, providing the family/patient consent/assent and additional approval by the ethics committee. This phase represents the core of the validation process. It will also include ultrasound evaluation (limited to few selected centres to be identified) at each visit in order to examine the potential added value that might be provided to the new classification criteria by the use of imaging techniques.

**Background**

The current classification was defined by the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) in 1995 and includes 7 different categories of Juvenile Idiopathic Arthritis: systemic arthritis, oligoarticular (persistent or extended), polyarticular with negative rheumatoid factor, polyarticular with positive rheumatoid factor, psoriatic arthritis, enthesitis related arthritis and undifferentiated arthritis.

**Hypothesis and significance**

The ILAR classification has represented a significant advance in research and represented the understanding of JIA at that time. However, recent evidence calls for a reconsideration of the classification criteria in order to better identify clinically homogeneous entities.

Among other, it has been shown that two categories, RF negative polyarthritis and psoriatic arthritis, are not homogeneous groups of patients. Further, based on clinical observations and gene expression studies, for the existence of a homogenous entity observed only in children and characterized by several common features.

**Specific aims**

- To validate in a prospective collection of at least 1,000 patients at disease onset the proposed PRINTO consensus classification criteria. This will entail also the collection

of biologic samples for ANA, anti CCP, RF, HLA B27 determinations and DNA analysis.

- To convene an international consensus conference to evaluate the results of the prior aims and formulate the final PRINTO JIA classification criteria.

**Expected outcomes**

Formulation of the new PRINTO classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis based on the analysis of data obtained through the collection of biologic samples for ANA, anti CCP, RF, HLA B27 determinations and DNA.

Final validation of the new PRINTO JIA classification in occasion of a second and final consensus conference that will be held in 2021.

**Significance and innovation**

A process has been initiated to provide evidence-based, validated new criteria to identify the various diseases included under the umbrella term of JIA.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This study aims to redefine, based on the scientific evidence, the current criteria used for the classification of the Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), developing new strategies for the diagnosis and treatment of patients of JIA. It is expected that these criteria will be adopted by learned societies (e.g. the Pediatric Rheumatology European Society-PRES), the scientific community as well as regulatory bodies such as the European Medicine Agency and the Food and Drug Administration for trials with registrative purposes.

---

*“Application of new imaging techniques in rheumatology as a tool for diagnosis and prognosis”*

**Description**

Articular echography and musculoskeletal MRI have assumed an important role in the evaluation of disease status and of short- and long-term outcome in Juvenile Idiopathic Arthritis. In order to use these techniques, including outcome measures for the evaluation of therapeutic efficacy, they need to be validated (reliability feasibility e validity). Studies in the adult largely demonstrated that these methods are able to identify the persistence of a subclinical inflammatory process in patients with remitting rheumatoid arthritis, with consequent impact on therapeutic strategy. This aspect has so far been little studied in the JIA.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Radiologia, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

**External Collaborations**

- OMEARCT (Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) per la Risonanza Magnetica Nucleare
- OMEARCT (Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) per l’ecografia muscoloscheletrica
- Gruppo di studio Italiano di ecografia muscoloscheletrica in età pediatrica (IPURE)
- Gruppo di studio sull’imaging della Paediatric Rheumatology European Society (PRES)
- International initiative for Pediatric musculoskeletal ultrasonography (Ped MUS)

**Tasks to reach the specific aims**

To develop and validate MRI and Ultrasound scoring systems for the assessment of disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis (JIA).

To define a radiological algorithm for a rational use of imaging in JIA.

**Background**

Due to technical advances, imaging of the musculoskeletal in JIA is rapidly evolving, creating challenges and opportunities. Recent evidences from the literature promote the use of imaging in the management of JIA. However, imaging guidelines specific for paediatrics are currently lacking, and their development may result in its suboptimal utilisation. Clinical questions such as when to perform an imaging examination, which imaging modality to use, which imaging findings are most important for decision making, which and how many joints should be evaluated, remain unanswered. Defining a novel radiological algorithm for a rational use of imaging in JIA is a high priority to allow a quicker integration of imaging into the clinical workflow and decision-making process.

**Hypothesis and significance**

Prompt diagnosis and treatment are essential to prevent permanent joint damage. As a result, methods to improve JIA diagnosis and prognosis are of high priority to tailor treatment strategies and maximize their efficacy. Musculoskeletal ultrasound and MRI are more sensitive than clinical examination and radiography in the detection of joint involvement and might play a substantial role to optimize the management of JIA.

**Specific aims**

To develop imaging outcome measurements for the assessment of treatment efficacy in JIA clinical practice and research field (clinical trials).

To evaluate the role of imaging assessment in the treat-to-target strategy.

To define the prevalence of subclinical synovitis as detected by MRI and Ultrasound in a large cohort of JIA patients in clinical remission and to evaluate its predictive value in terms of disease flare and joint deterioration.

**Expected outcomes**

MRI and US scoring systems to assess treatment efficacy in JIA.

To select JIA patients with inactive disease eligible for tapering and discontinuation of biologic therapies without experiencing disease relapse.

**Significance and innovation**

Although the potentialities of MRI and Ultrasound are widely accepted, specific guidelines and standardize protocols for their use in JIA have not been established yet.

By providing a more accurate assessment of disease activity compared to clinical measures, we expect that the use of these imaging modalities in clinical practice will improve the patient management.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

JIA may cause permanent damage, such as bone and cartilage erosions and consequent physical disability. It is therefore crucial to treat patients timely, in order to avoid long-term disability and a large socioeconomic burden.

It has been demonstrated that early and aggressive treatment in the so-called window of opportunity leads to better outcomes. On the other hand, it is already known that not all patients require aggressive therapy to induce disease remission. Therefore, to avoid administering aggressive and costly drugs to patients not needing them, yet prescribing

second-line therapy early to those in need of it, a prediction model is needed to identify non-responders to therapy and adapt treatment plans accordingly.

The development of patient-specific predictive model (personalised medicine) that will allow more precise treatment strategies decisions for each individual patient represents a major achievement in the management of this diseases. A successful implementation of this approach, by including imaging assessment of JIA patients, may lead to a reduction in medical costs and improvement of the efficacy and safety of drug therapy in JIA.

---

*“MAECI Genetic causes of early onset systemic lupus erythematosus in India and in Italy”*

### **Description**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease characterized by intermittent and diffuse inflammation of connective tissues and blood vessels. Lupus etiopathogenesis has not been elucidated yet, the disease is multifactorial and both genetic and environmental factors influence its development. Objective of the project is the diagnosis of monogenic forms of lupus erythematosus. Patients will be selected on the basis of clinical presentation (early disease onset) and the presence of an interferon signature in peripheral blood. Selected patients will be analyzed by new generation sequencing (NGS) for the presence of mutations of genes known as responsible for the disease. As already observed in the case of IL1- $\beta$  and of other genetic autoinflammatory diseases, in our opinion, the knowledge of the defect responsible for the disease will allow the more effective development of targeted therapies.

### **External Collaborations**

Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

### **Tasks to reach the specific aims**

The objectives of the study for its third year will mainly be the continuation of recruitment of patients with suspected monogenic lupus / type 1 interferonopathy and the evaluation of interferon type 1 activity on peripheral blood of patients already recruited in both centres.

An Indian colleague will be trained at Istituto Giannina Gaslini for the execution of the same test, which will be carried out with a new method based on pre-aliquoted plates with freeze-dried primers and probes, with the aim of reducing the costs, the variability between laboratories and the ability to share reagents through room temperature shipments (necessary for India).

In patients with variations of interest will proceed with the study of their pathogenicity through the use of in silico prediction tools. Moreover, in selected patients, pluripotent induced stem cells (iPS) will be derived in order to confirm the pathogenicity of the identified variants and to study their pathogenic mechanisms in vitro.

### **Background**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease characterized by intermittent and diffuse inflammation of the connective tissues and blood vessels. The etiology and pathogenesis of lupus are not yet clear: the disease is multi-factorial and both genetic and environmental factors influence its development. Forms of lupus with particularly early onset have been associated with mutations in single genes belonging to different immunological pathways. Given the number of genes responsible and the length of some of them, the use of molecular sequencing by Sanger has a

limited role in identifying and confirming the diagnosis of pathogenic mutations. Several studies have also shown that the mutation of genes involved in the type I interferon pathway (IFN) may be responsible for the onset of early-onset familial lupus.

**Hypothesis and significance**

A subset of Pediatric early onset cases of SLE might be caused by a monogenic defect. Diagnosis of the genetic cause of the disease will shed new light in disease pathogenesis and open to novel therapeutic approaches.

**Specific aims**

- 1- To recruit clinical cases based on 1) early onset, 2) severity of the disease, activation of interferon pathway, functional defect in complement function.
- 2- Test for complement function.
- 3- Test for type 1 interferon pathway activation in peripheral blood (interferon signature).
- 4- Molecular analysis of genetic mutation using a 41 genes NGS panel.

**Expected outcomes**

At the end of the project, data on the incidence of monogenic defects in patients with early-onset SLE in Italy and India will be collected. The responsible genetic defects will be compared among the pediatric lupus cohorts in Italy and India to verify their similarities and differences. The results of the collaboration will be published in indexed scientific journals. The preliminary results will be presented to the International Congress for Autoinflammatory Diseases to be held in Genoa in 2019. A publication concerning both the results of functional and genetic screening and its implementation will also be prepared. Finally, the aim is to protect the implementation of the test through a patent.

**Significance and innovation**

This type of studies have never been carried out in India before, and there are only a limited number of reports in literature. The “Clinica Pediatrica e Reumatologia” of Giannina Gaslini Institute has already started a similar approach, which uses the study of the interferon signature on peripheral blood in combination with next-generation sequencing for the identification of type 1 and monogenic lupus interferonopathies, which led to the diagnosis of various cases of monogenic lupus and type 1 interferonopathies. The Italian center, through this approach, has also demonstrated the activation of type 1-interferon pathway in a newly described disease (COPA syndrome).

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

During the course of the study, the research team has also considered and worked on the need to reduce the costs of the tests to be carried out, implementing strategies for the efficiency. The kit prepared by the research team allows a reduction of 15-20% in the total expenses.

The Gaslini centre is also coordinating a section of the project with the aim of comparing the test variability in other Italian centres, namely Trieste and Rome.

As already observed, the discovery and characterization of the molecular defect will allow the use of existing targeted therapies or the development of new molecules.

---

## Publications

- 1) Aggarwal A, Khubchandani R, Sawhney S, Rahman MT, Agarwal M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Hindi version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 235-242. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 2) Aiche MF, Djoudi H, Al-Mayouf S, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Algerian Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 27-33. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 3) Al-Abrawi S, Al-Mayouf SM, Abdwani R, Abdalla EIAA, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Omani Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 299-306. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 4) Al-Mayouf SM, AIE'ed A, Muzaffer M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). The Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 43-49. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 5) Arthur VL, Shuldiner E, Remmers EF, Hinks A, Grom AA, Foell D, Martini Alberto, Gattorno Marco, Ozen S, Prahalad S, Zeft AS, Bohnsack JF, Ilowite NT, Mellins ED, Russo R, Len C, Oliveira S, Yeung RSM, Rosenberg AM, Wedderburn LR, Anton J, Haas JP, Rösen-Wolff A, Minden K, Szymanski AM; INCHARGE Consortium, Thomson W, Kastner DL, Woo P, Ombrello MJ. IL1RN Variation Influences Both Disease Susceptibility and Response to Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2018; 70: 1319-1330. [IF: 7.873; IF Ministeriale: 4.8].
- 6) Bertamino Marta, Severino Mariasavina, Grossi A, Rusmini Marta, Tortora Domenico, Gandolfo Carlo, Pederzoli S, Malattia Clara, Picco Paolo Pietro, Striano Pasquale, Ceccherini Isabella, Di Rocco Maja; Gaslini Pediatric Stroke Group. ABCC6 mutations and early onset stroke: Two cases of a typical Pseudoxanthoma Elasticum. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 725-728. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 7) Bonekamp N, Caorsi R, Frenkel J, Gattorno Marco. Response to: 'Standard dose of ustekinumab for childhood-onset deficiency of interleukin-36 receptor antagonist' by Cherqaoui et al. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2018; 77: e89. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 6.175].
- 8) Bonekamp N, Caorsi Roberta, Viglizzo Gian Maria, Graaf M, Minoia Francesca, Grossi A, Picco P, Ceccherini I, Frenkel J, Gattorno M. High-dose ustekinumab for severe childhood deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA). *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2018; 77: 1241-1243. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 6.175].
- 9) Bovis F, Consolaro Alessandro, Pistorio Angela, Garrone Marco, Scala Silvia, Patrone Elisa, Rinaldi M, Villa L, Martini Alberto, Ravelli Angelo, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general

- methodology. RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38(Suppl 1): 5-17. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 10) Boyko Y, Hrytsiuk I, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Ukrainian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 403-409. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 11) Brigida I, Zoccolillo M, Cicalese MP, Pfajfer L, Barzaghi F, Scala S, Oleaga-Quintas C, Álvarez-Álvarez JA, Sereni L, Giannelli S, Sartirana C, Dionisio F, Pavesi L, Benavides-Nieto M, Basso-Ricci L, Capasso P, Mazzi B, Rosain J, Marcus N, Lee YN, Somech R, Degano M, Raiola G, Caorsi R, Picco P, Moncada Velez M, Hourieh J, Arias AA, Bousfiha A, Issekutz T, Issekutz A, Boisson B, Dobbs K, Villa A, Lombardo A, Neven B, Moshous D, Casanova JL, Franco JL, Notarangelo LD, Scielzo C, Volpi S, Dupré L, Bustamante J, Gattorno M, Aiuti A. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. BLOOD 2018; 132: 2362-2374. [IF: 15.132; IF Ministeriale: 15.132].
  - 12) Brucato A, Emmi G, Cantarini L, Di Lenarda A, Gattorno Marco, Lopalco G, Marcolongo R, Imazio M, Martini Alberto, Prisco D. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism. Internal and Emergency Medicine 2018; 13: 475-489. [IF: 2.453; IF Ministeriale: 4.8].
  - 13) Brucato A, Imazio M, Cremer PC, Adler Y, Maisch B, Lazaros G, Gattorno Marco, Caforio ALP, Marcolongo R, Emmi G, Martini Alberto, Klein AL. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. Internal and Emergency Medicine 2018; 13: 839-844. [IF: 2.453; IF Ministeriale: 4.8].
  - 14) Brunner HI, Holland M, Beresford MW, Ardoin SP, Appenzeller S, Silva CA, Flores F, Goilav B, Wenderfer SE, Levy DM, Ravelli Angelo, Khunchandani R, Avcin T, Klein-Gitelman MS, Feldman BM, Ruperto Nicolino, Ying J; PRCSG and PRINTO Investigators. American College of Rheumatology Provisional Criteria for Global Flares in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. ARTHRITIS CARE & RESEARCH 2018; 70: 813-822. [IF: 4.149; IF Ministeriale: 3.6].
  - 15) Brunner HI, Ruperto Nicolino, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Mind Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2018; 77: 21-29. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 9.88].
  - 16) Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, Louw I, Berman A, Calvo Penadés I, Antón J, Ávila-Zapata F, Cuttica R, Horneff G, Foeldvari I, Keltsev V, Kingsbury DJ, Viola DO, Joos R, Lauwerys B, Paz Gastañaga ME, Rama ME, Wouters C, Bohnsack J, Breedt J, Fischbach M, Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. Arthritis & Rheumatology 2018; 70: 1144-1154. [IF: 7.873; IF Ministeriale: 4.8].
  - 17) Caorsi Roberta, Rusmini Marta, Volpi Stefano, Chiesa Sabrina, Pastorino Claudia, Sementa Angela Rita, Uva P, Grossi A, Lanino Edoardo, Faraci Maura, Minoia Francesca, Signa S, Picco Paolo Pietro, Martini Alberto, Ceccherini Isabella, Gattorno Marco. CD70 Deficiency due to a Novel Mutation in a Patient with Severe Chronic EBV

- Infection Presenting As a Periodic Fever. *Frontiers in Immunology* 2018; 8: 2015. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 6].
- 18) Cicalese MP, Gerosa J, Baronio M, Montin D, Licciardi F, Soresina A, Dellepiane RM, Miano Maurizio, Baselli LA, Volpi Stefano, Dufour Carlo, Plebani A, Aiuti A, Lougaris V, Fousteri G. Circulating Follicular Helper and Follicular Regulatory T Cells Are Severely Compromised in Human CD40 Deficiency: A Case Report. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 1761. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 6].
  - 19) Consolaro Alessandro, Bovis F, Pistorio Angela, Cimaz R, De Benedetti F, Miniaci A, Corona F, Gerloni V, Martino S, Pastore S, Barone P, Pieropan S, Cortis E, Podda RA, Gallizzi R, Civino A, Torre F, Rigante D, Consolini R, Maggio MC, Magni-Manzoni S, Per The Italian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38(Suppl 1): 251-258. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 20) Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom-Guillaume S, Edelsten C, Gepstein R, Heiligenhaus A, Pilkington CA, Simonini G, Uziel Y, Vastert SJ, Wulffraat NM, Haasnoot AM, Walscheid K, Pálincás A, Pattani R, Györgyi Z, Kozma R, Boom V, Ponyi A, Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2018; 77: 1107-1117. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 7.41].
  - 21) Conti F, Pontikaki I, D'Andrea M, Ravelli Angelo, De Benedetti F. Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY* 2018; 36: 1086-1094. [IF: 3.201; IF Ministeriale: 2.4].
  - 22) de Inocencio J, Anton J, Calvo Penades I, Mesa Del Castillo Bermejo P, Alcobendas R, Boteanu AL, Bou R, Iglesias E, Gonzalez Fernandez MI, Lopez Montesinos B, Santin P, Alcaniz Rodriguez P, Lorente Sanchez MJ, Consolaro lessandro, Bovis F, Ruperto Nicolin The Castilian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 91-98. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 23) Dehoorne J, Joos R, Wouters C, Swart JF, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Flemish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 187-194. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 24) Demirkaya E, Ozen S, Sozeri B, Ayaz NA, Kasapcopur O, Unsal E, Makay BB, Barut K, Fidanci BE, Simsek D, Cakan M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Turkish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 395-402. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 25) Doležalová P, Bohm M, Linková L, Saifřídová M, Němcová D, Dallos T, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Czech version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 123-130. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 26) Ekelund M, Berntson L, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Swedish version of the



- Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 371-377. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 27) El Miedany Y, El Mikkawy DME, Youssef SS, El Gaafary M, Nassar N, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Egyptian Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 155-161. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 28) Fernandes TAP, Magalhães CS, Oliveira SK, Sztajn bok F, de Oliveira Sato J, Darze LS, de Almeida RG, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Brazilian Portuguese version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 59-66. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 29) Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, Ravelli Angelo, Taddio A, Zulian F, Cimaz R; Rheumatology Italian Study Group. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. Pediatric Rheumatology 2018; 16: 46. [IF: 2.543; IF Ministeriale: 3.6].
- 30) Flato B, Rygg M, Nordal EB, Røisland M, Ødegård HB, Hoftun GB, Songstad NT, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Norwegian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 291-298. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 31) Foster HE, Vojinovic J, Constantin T, Martini Alberto, Dolezalova P, Uziel Y, Smith EMD, Lamot L, Wouters C, Avcin T, Wulffraat N. Educational initiatives and training for paediatric rheumatology in Europe. Pediatric Rheumatology 2018; 16: 77. [IF: 2.543; IF Ministeriale: 3.6].
- 32) Garay SM, Cuttica R, Katsicas MM, Espada G, De Cunto C, Fabi M, Gomez Sosa J, Russo R, de Los Angeles Britos M, Consolaro Alessandra, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Argentinian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 51-58. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 33) Giancane Gabriella, Alongi A, Rosina S, Tibaldi J, Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo. Recent therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis. BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY 2018; 31: 476-487. [IF: 3.198; IF Ministeriale: 4].
- 34) Gutierrez-Suarez R, Burgos-Vargas R, Burgos-Martinez G, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Mexican Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 283-288. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 35) Harjacek M, Lamot L, Lamot M, Vidovic M, Bosak EP, Bukovac LT, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Croatian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 115-122. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].

- 36) Hashad S, Zletni MA, Al-Mayouf SM, Etayari H, Ibrahim E, Etil M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Libyan Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 267-274. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 37) Hofer M, von Scheven-Gête A, Santos M, Quartier P, Wouters C, Vanoni F, Saurenmann RK, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Swiss French version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 379-386. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 38) Holland MJ, Beresford MW, Feldman BM, Huggins J, Norambuena X, Silva CA, Susic G, Sztajnbok F, Uziel Y, Appenzeller S, Ardoin SP, Avcin T, Flores F, Goilav B, Khubchandani R, Klein-Gitelman M, Levy D, Ravelli Angelo, Wenderfer SE, Ying J, Ruperto N, Brunn Measuring Disease Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. ARTHRITIS CARE & RESEARCH 2018; 70: 1621-1629. [IF: 4.149; IF Ministeriale: 3.6].
- 39) Holzinger D, Foell D, Horneff G, Foeldvari I, Tzaribachev N, Tzaribachev C, Minden K, Kallinich T, Ganser G, Clara L, Haas JP, Hã¼ggle B, Huppertz HI, Weller F, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials O The German version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 211-218. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 40) Ioseliani M, Pagava K, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Georgian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 203-209. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 41) Kuemmerle-Deschner JB, Hansmann S, Wulffraat NM, Vastert SJ, Hens K, Anton J, Avcin T, Martini Alberto, Koné-Paut I, Uziel Y, Ravelli Angelo, Wouters C, Shaw D, Özen S, Eikelberg A, Prakken BJ, Ruperto Nicolino, Horneff G, Constantin T, Beresford MW, Sikken M, Foster HE, Haug I, Schuller S, Jã¼gle C, Benseler SM. Recommendations for collaborative paediatric research including biobanking in Europe: a Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) initiative. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2018; 77: 319-327. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 9.88].
- 42) Kumar P, Yao LJ, Saidin S, Paleja B, van Loosdregt J, Chua C, Arkachaisri T, Consolaro Alessandro, Gattorno Marco, Martini Alberto, Pischel KD, Williams GW, Lotz M, Albani S. Molecular mechanisms of autophagic memory in pathogenic T cells in human arthritis. JOURNAL OF AUTOIMMUNITY 2018; 94: 90-98. [IF: 7.607; IF Ministeriale: 6].
- 43) Lahdenne P, Aalto K, Rebane K, Vahasalo P, Putto-Laurila AK, Malin M, Kroger L, Saila H, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Finnish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 179-186. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 44) Lanni Stefano, van Dijkhuizen EHP, Vanoni F, Viola Stefania, Magnaguagno Francesca, Magnano Gian Michele, Gandolfo Carlo, Ravelli Angelo, Malattia Clara. Ultrasound changes in synovial abnormalities induced by treatment in juvenile idiopathic arthritis. CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2018; 36: 329-334. [IF: 3.201; IF Ministeriale: 4].

- 45) Lazăr C, Iagăru N, Ailioaie C, Ailioaie LM, Laday M, Apostol A, Spîrchez M, Badiu Tișa I, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Romanian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 331-338. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 46) Lovell DJ, Brunner HI, Ringold S, Weiss PF, Martin N, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The American English version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 35-42. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 47) Malagon C, Mosquera Pongutà AC, De Inocencio J, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Colombian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 107-113. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 48) Malattia Clara, Rinaldi Mariangela, Martini Alberto. The role of imaging in juvenile idiopathic arthritis. Expert Review of Clinical Immunology 2018; 14: 681-694. [IF: 3.436; IF Ministeriale: 4].
- 49) Malattia Clara, Tzaribachev N, van den Berg JM, Magni-Manzoni S. Juvenile idiopathic arthritis - the role of imaging from a rheumatologist's perspective. PEDIATRIC RADIOLOGY 2018; 48: 785-791. [IF: 1.826; IF Ministeriale: 4].
- 50) Martin N, Davidson J, Anderson C, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The British English version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 67-73. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 51) McCann LJ, Pilkington CA, Huber AM, Ravelli Angelo, Appelbe D, Kirkham JJ, Williamson PR, Aggarwal A, Christopher-Stine L, Constantin T, Feldman BM, Lundberg I, Maillard S, Mathiesen P, Murphy R, Pachman LM, Reed AM, Rider LG, van Royen-Kerkof A, Russo R, Spinty S, Wedderburn LR, Beresford MW. Development of a consensus core dataset in juvenile dermatomyositis for clinical use to inform research. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2018; 77: 241-250. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 7.41].
- 52) Melo-Gomes JA, Oliveira-Ramos F, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Portuguese version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 323-329. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 53) Miettunen P, Chédeville G, Mazza J, Hofer M, Montobbio C, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Canadian English and French versions of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 83-90. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 54) Mihaylova D, Varbanova B, Stefanov S, Teltcharova-Mihaylovska A, Lisichki K, Bojidarova M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Bulgarian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 75-82. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].

- 
- 55) Minoia Francesca, Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo. Filling the Gap: Toward a Disease Activity Tool for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *JOURNAL OF RHEUMATOLOGY* 2018; 45: 3-5. [IF: 3.47; IF Ministeriale: 4].
  - 56) Montefiori E, Modenese L, Di Marco R, Magni-Manzoni S, Malattia Clara, Petrarca M, Ronchetti A, van Dijkhuizen P, Viceconti M, Mazzà C. O 104 - MRI-based musculoskeletal models for the quantification of gait in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *GAIT & POSTURE* 2018; 65: 216-218. [IF: 2.273; IF Ministeriale: 3.2].
  - 57) Mora CH, Garay SM, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Ecuadorian Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 147-153. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 58) Morel Ayala Z, Burgos-Vargas R, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Paraguayan Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 307-313. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 59) Nielsen S, Herlin T, Estmann Christensen A, Zak M, Myrup C, Glerup M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Danish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 131-138. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 60) Nikishina I, Alexeeva E, Arsenyeva S, Salugina S, Kaleda M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Russian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 339-346. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 61) Norambuena X, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Chilean Spanish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 99-105. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 62) Nusman CM, de Horatio LT, Hemke R, van Gulik EC, Ording Muller LS, Malattia Clara, Avenarius D, Toma P, Roth J, Tzaribachev N, Magni-Manzoni S, Maas M, Doria AS, Rosendahl K. Imaging in juvenile idiopathic arthritis - international initiatives and ongoing work. *PEDIATRIC RADIOLOGY* 2018; 48: 828-834. [IF: 1.826; IF Ministeriale: 2.4].
  - 63) Orbán I, Constantin T, Dérfalvi B, Sevcic K, Garan D, Káposzta R, Poór G, Kiss E, Ponyi A, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Hungarian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 243-250. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
  - 64) Papa R, Fiorillo Chiara, Malattia Clara, Minoia Francesca, Caorsi R, Assereto Stefania, Iacomino Michele, Savarese M, Nigro V, Bruno Claudio, Minetti Carlo, Picco Paolo. Inflammatory myopathy in a patient with collagen VI mutations. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY* 2018; 47: 166-167. [IF: 3.021; IF Ministeriale: 1].

- 
- 65) Pratsidou-Gertsi P, Trachana M, Kanakoudi-Tsakalidou F, Tsitsami E, Tsinti M, Vougiouka O, Siamopoulou A, Alfantaki S, Stavrakidou M, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Greek version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 219-226. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 66) Preite S, Cannons JL, Radtke AJ, Vujkovic-Cvijin I, Gomez-Rodriguez J, Volpi Stefano, Huang B, Cheng J, Collins N, Reilley J, Handon R, Dobbs K, Huq L, Raman I, Zhu C, Li QZ, Li MO, Pittaluga S, Uzel G, Notarangelo LD, Belkaid Y, Germain RN, Schwartzberg PL. Hyperactivated PI3K $\delta$  promotes self and commensal reactivity at the expense of optimal humoral immunity. *NATURE IMMUNOLOGY* 2018; 19(9): 986-1000. [IF: 21.809; IF Ministeriale: 13.085].
- 67) Pruunsild C, Ilisson J, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Estonian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 163-169. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 68) Quartier P, Hofer M, Wouters C, Truong TTT, Duong NP, Agbo-Kpati KP, Uettwiller F, Melki I, Mouy R, Bader-Meunier B, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The French version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 195-201. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 69) Ravelli Angelo, Consolaro Alessandro, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, Akikusa JD, Al-Mayouf SM, Antón J, Avcin T, Berard RA, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cimaz R, De Benedetti F, Demirkaya E, Foell D, Itoh Y, Lahdenne P, Morgan EM, Quartier P, Ruperto N, Russo R, Saad-Magalhães C, Sawhney S, Scott C, Shenoi S, Swart JF, Uziel Y, Vastert SJ, Smolen JS. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2018; 77: 819-828. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 12.35].
- 70) Ravelli Angelo, Consolaro Alessandro; Epidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis (EPOCA) Project., Martini Alberto, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Preface. *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 1-3. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 71) Rosina S, Varnier GC, Mazzoni M, Lanni Stefano, Malattia Clara, Ravelli Angelo. Innovative Research Design to Meet the Challenges of Clinical Trials for Juvenile Dermatomyositis. *Current Rheumatology Reports* 2018; 20: 29. [IF: 3.079; IF Ministeriale: 4].
- 72) Rumba-Rozenfelde I, Saulite I, Rubene A, Razuka-Ebela D, Maija-Butnere M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Latvian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 259-265. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 73) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, Kasapcopur O, Schneider R, Anton J, Barash J, Berner R, Corona F, Cuttica R, Fouillet-Desjonqueres M, Fischbach M, Foster HE, Foell D, Radominski SC, Ramanan AV, Trauzeddel R, Unsal E, Levy J, Vritzali E, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term

- extension of the phase III pivotal trials. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2018; 77(12): 1710-1719. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 7.41].
- 74) Rusoniene S, Panaviene V, Jankauskaitė K, Cvilik D, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Lithuanian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 275-282. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 75) Rutkowska-Sak L, Smolewska E, Zygmunt A, Kwiatkowska M, Gazda A, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Polish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 315-321. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 76) Schulert GS, Minoia Francesca, Bohnsack J, Cron RQ, Hashad S, KonÉ-Paut I, Kostik M, Lovell D, Maritsi D, Nigrovic PA, Pal P, Ravelli Angelo, Shimizu M, Stanevicha V, Vastert S, Woerner A, de Benedetti F, Grom AA. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. ARTHRITIS CARE & RESEARCH 2018; 70: 409-419. [IF: 4.149; IF Ministeriale: 4.8].
- 77) Scott C, Okong'o L, Brice N, Murless S, Slamang W, Fadlelmola A, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Afrikaans version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 19-27. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 78) Shafaie N, Ziaee V, Aghighi Y, Raees Karami SR, Moradinejad MH, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Farsi version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 2018; 38: 171-178. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 79) Shashi V, Magiera MM, Klein D, Zaki M, Schoch K, Rudnik-Schoneborn S, Norman A, Lopes Abath Neto O, Dusl M, Yuan X, Bartesaghi L, De Marco Patrizia, Alfares AA, Marom R, Arold ST, Guzman-Vega FJ, Pena LD, Smith EC, Steinlin M, Babiker MO, Mohassel P, Foley AR, Donkervoort S, Kaur R, Ghosh PS, Stanley V, Musaev D, Nava C, Mignot C, Keren B, Scala M, Tassano E, Picco P, Doneda P, Fiorillo C, Issa MY, Alassiri A, Alahmad A, Gerard A, Liu P, Yang Y, Ertl-Wagner B, Kranz PG, Wentzensen IM, Stucka R, Stong N, Allen AS, Goldstein DB; Undiagnosed Diseases Network, Schoser B, Rösler KM, Alfadhel M, Capra V, Chrast R, Strom TM, Kamsteeg EJ, Bönnemann CG, Gleeson JG, Martini R, Janke C, Senderek J. Loss of tubulin deglutamylase CCP1 causes infantile-onset neurodegeneration. EMBO JOURNAL 2018; 37: e100540. [IF: 10.557; IF Ministeriale: 10.557].
- 80) Shelmerdine SC, Di Paolo PL, Rieter JFMM, Malattia Clara, Tanturri de Horatio L, Rosendahl K. A novel radiographic scoring system for growth abnormalities and structural change in children with juvenile idiopathic arthritis of the hip. PEDIATRIC RADIOLOGY 2018; 117: 110-118. [IF: 1.826; IF Ministeriale: 2.4].
- 81) Shelmerdine SC, Di Paolo PL, Tanturri de Horatio L, Malattia Clara, Magni-Manzoni S, Rosendahl K. Imaging of the hip in juvenile idiopathic arthritis. PEDIATRIC RADIOLOGY 2018; 48: 811-817. [IF: 1.826; IF Ministeriale: 2.4].

- 82) Sherman G, Nemet D, Moshe V, Consolaro Alessandro, Ravelli Angelo, Ruperto Nicolino, Uziel Y; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Disease activity, overweight, physical activity and screen time in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY* 2018; 36: 1110-1116. [IF: 3.201; IF Ministeriale: 3.2].
- 83) Susic G, Vojinovic J, Vijatov-Djuric G, Stevanovic D, Lazarevic D, Djurovic N, Novakovic D, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Serbian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 347-354. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 84) Swart J, Giancane Gabriella, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, Panaviene V, Bader-Meunier B, Anton J, Nielsen S, De Benedetti F, Kamphuis S, Staņėviča V, Tracahana M, Ailioaie LM, Tsitsami E, Klein A, Minden K, Foeldvari I, Haas JP, Klotsche J, Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY* 2018; 20: 285. [IF: 4.269; IF Ministeriale: 4.8].
- 85) Ter Haar NM, van Delft ALJ, Annink KV, van Stel H, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, Benseler S, Brogan PA, Cantarini L, Cattalini M, Cochino AV, de Benedetti F, Dedeoglu F, de Jesus AA, Demirkaya E, Dolezalova P, Durrant KL, Fabio G, Gallizzi In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2018; 77: 1599-1605. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 12.35].
- 86) Toplak N, Avcin T, Camernik M, Hren M, Sever M, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Slovene version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 363-369. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 87) Tsui JL, Estrada OA, Deng Z, Wang KM, Law CS, Elicker BM, Jones KD, Dell SD, Gudmundsson G, Hansdottir S, Helfgott SM, Volpi Stefano, Gattorno Marco, Waterfield MR, Chan AY, Chung SA, Ley B, Shum AK. Analysis of pulmonary features and treatment approaches in the COPA syndrome. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL* 2018; 4(2). Pii: 00017-2018. [IF: 12.244; IF Ministeriale: 9.795].
- 88) Uziel Y, Sherman G, Rabinowicz N, Harel L, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Hebrew version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 227-233. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 89) van Dijkhuizen EHP, Aidonopoulos O, Ter Haar NM, Pires Marafon D, Magni-Manzoni S, Ioannidis YE, Putignani L, Vastert SJ, Malattia Clara, De Benedetti F, Martini Alberto. Prediction of inactive disease in juvenile idiopathic arthritis: a multicentre observational cohort study. *RHEUMATOLOGY* 2018; 57: 1752-1760. [IF: 5.245; IF Ministeriale: 4.8].
- 90) van Dijkhuizen EHP, Egert T, Egert Y, Costello W, Schoemaker C, Fernhout M, Kepic M, Martini Alberto, Scala Silvia, Rotstein-Grein I, Vastert SJ, Wulffraat NM. Patient's experiences with the care for juvenile idiopathic arthritis across Europe. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16: 10. [IF: 2.543; IF Ministeriale: 4.8].

- 91) van Dijkhuizen EHP, Vanoni F, Magnano Gian Michele, Magnaguagno Francesca, Rosendahl K, van Rossum MA, Martini Alberto, Malattia Clara; and the OMERACT Working Group MRI in JIA. Effect of the Inclusion of the Metacarpophalangeal Joints on the Wrist Magnetic Resonance Imaging Scoring System in Juvenile Idiopathic Arthritis. *JOURNAL OF RHEUMATOLOGY* 2018; 45(11):1581-1587. [IF: 3.47; IF Ministeriale: 2.4].
- 92) Vanoni F, Caorsi Roberta, Aeby S, Cochard M, Antòn J, Berg S, Brik R, Dolezalova P, Koné-Paut I, Neven B, Ozen S, Pillet P, Stojanov S, Wouters C, Gattorno Marco, Hofer M. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16: 60. [IF: 2.543; IF Ministeriale: 4.8].
- 93) Vanoni F, Federici S, Antón J, Barron KS, Brogan P, De Benedetti F, Dedeoglu F, Demirkaya E, Hentgen V, Kallinich T, Laxer R, Russo R, Toplak N, Uziel Y, Martini Alberto, Ruperto Nicolino, Gattorno Marco, Hofer M; for Eurofever and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). An international delphi survey for the definition of the variables for the development of new classification criteria for periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis (PFAPA). *Pediatric Rheumatology* 2018; 16: 27. [IF: 2.543; IF Ministeriale: 4.8].
- 94) Vargová V, Dallos T, Leščišinová M, Mrázik P, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Slovak version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 355-361. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 95) Varnier GC, Rosina S, Ferrari C, Pistorio Angela, Consolaro Alessandro, Bovis F, Dalprà S, Pilkington C, Maillard S, Civino A, Tsitsami E, de Inocencio J, Jelusic M, Vojinovic J, Espada G, Makay B, Katsicas MM, Pratsidou-Gertsis P, Lazarevic D, Rao AP, Marafon DP, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Development and Testing of a Hybrid Measure of Muscle Strength in Juvenile Dermatomyositis for Use in Routine Care. *ARTHRITIS CARE & RESEARCH* 2018; 70(9): 1312-1319. [IF: 4.149; IF Ministeriale: 6].
- 96) Vilaiyuk S, Soponkanaporn S, Lerkvaleekul B, Pipatkullachart T, Mairiang D, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Thai version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 387-393. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 97) Volpi Stefano, Tsui J, Mariani M, Pastorino Claudia, Caorsi Roberta, Sacco Oliviero, Ravelli Angelo, Shum AK, Gattorno Marco, Picco Paolo. Type I interferon pathway activation in COPA syndrome. *CLINICAL IMMUNOLOGY* 2018; 187: 33-36. [IF: 3.557; IF Ministeriale: 4].
- 98) Wulffraat N, Kamphuis S, Swart JF, Vastert S, Van Dijkhuizen P, van Pelt P, van Dijk-Hummelman A, Consolaro Alessandro, Bovis F, Ruperto Nicolino; for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Dutch version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 2018; 38: 139-146. [IF: 1.952; IF Ministeriale: 0.8].
- 99) Zhang SY, Clark NE, Freije CA, Pauwels E, Taggart AJ, Okada S, Mandel H, Garcia P, Ciancanelli MJ, Biran A, Lafaille FG, Tsumura M, Cobat A, Luo J, Volpi Stefano, Zimmer B, Sakata S, Dinis A, Ohara O, Garcia Reino EJ, Dobbs K, Hasek M, Holloway SP, McCamm Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. *CELL* 2018; 172: 952-965. [IF: 31.398; IF Ministeriale: 18.839].



- 100) Zimmer B, Ewaleifoh O, Harschnitz O, Lee YS, Peneau C, McAlpine JL, Liu B, Tchieu J, Steinbeck JA, Lafaille F, Volpi Stefano, Notarangelo LD, Casanova JL, Zhang SY, Smith GA, Studer L. Human iPSC-derived trigeminal neurons lack constitutive TLR3-dependent immunity that protects cortical neurons from HSV-1 infection. PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 2018; 115(37): E8775-E8782. [IF: 9.504; IF Ministeriale: 3.6].

---

**U.O.C. Clinica Pediatrica e Endocrinologia**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Neurocognitive and neuroradiological outcome in children with congenital hypothyroidism (CH)”*

**Description**

Children with CH diagnosed in the Pediatric Endocrinology Centre of the Pediatric Clinic of the University of Genoa from 2007 to May 2012 will be included in the study. We plan to enroll 52 patients regularly followed up in our centre.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Neuroradiologia, U.O.S.D. Epidemiologia e Statistica, U.O.S.D. Psicologia

**Tasks to reach the specific aims**

Children with permanent or transient hypothyroidism (IC) underwent a psychodiagnostic evaluation specifically targeted on attention and memory skills by performing specific psychodiagnostic tests. They also performed a Nuclear Magnetic Resonance (MRI) to evaluate any brain damage that could compromise the abilities mentioned above.

During the evaluation, the children performed also a clinical and auxological survey and checked thyroid function.

**Background**

Objective of this study:

Primary objective: Neurocognitive evaluation in patients with IC (permanent and transient) and in a control group children

Secondary objectives:

1. Analysis of the factors that could influence the normal cognitive development of the subject including: etiology of hypothyroidism, age at diagnosis and starting of L-thyroxine therapy, severity of hypothyroidism at diagnosis, dosage of L-thyroxine and possible adverse effect of the therapy itself.
2. Neuroradiological evaluation (structural and functional MRI) of patients with IC (permanent and transient) and comparison with a control group of healthy children.
3. Comparison between children with permanent IC and children with transient IC in order to evaluate any differences in neurocognitive outcome and in neuroradiological findings.

**Hypothesis and significance**

Statistical analysis will be performed by comparison between the 3 groups (permanent and transitory IC and controls) and stratification of results within the permanent IC group based on the etiology. A descriptive analysis will be performed and for the continuous variables the comparisons between the groups will be carried out using Student's t tests for paired data or for independent data or the Mann Whitney, Kruskal-Wallis, Wilcoxon U tests; the association between the categorical variables will be performed using the  $\chi^2$  test or the Fisher Exact Test. The Pearson or Spearman correlation coefficient will be calculated. All p-values will be calculated using two-tailed tests, considering a p-value less than 0.05 statistically significant.

**Specific aims**

41 children with permanent and transient IC were enrolled at our Center. Twenty-seven children completed the study, 100% of the children performed psychodiagnostic evaluation and 90% of them performed also MRI.

The results are so far preliminary in awaited further processing by Psychologist and Neuroradiologist.

A large majority of children reached a normal level of Intellective Quotient (IQ), but psychological evaluation has highlighted a large number of children with attention and memory deficits

**Expected outcomes**

The expected outcomes of this study are represented by the evaluation of the IQ and the possible attention and memory deficits in relation to the age of the diagnosis, the etiology of hypothyroidism, the age of starting the therapy and the dosage of the therapy itself.

We would also like to check if there is a correlation between congenital hypothyroidism, attention and memory deficit, IQ and any brain damages.

**Significance and innovation**

There are many studies on IQ and cognitive outcomes in children with congenital hypothyroidism, but we have only found a few studies about the correlation between attention and memory problems and brain damages in children.

We therefore want to assess whether there are correlations between IQ, cognitive outcome and any brain damage in children affected by IC followed at our Clinic

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The results of our study could have an impact on the National Health System in order to initiate support actions and individualized study programs for children with IC and attention and memory deficits.

---

*“Morphological and functional evaluation of CNS in Silver-Russell syndrome (SRS)”***Description**

Silver Russell syndrome (SRS) is a rare epigenetic disease (1.70.000-1:100.000) characterized by a intrauterine and postnatal growth defect. The main molecular anomalies are represented by paternal hypomethylation of 11p15 region and by maternal parental unidisomy of chromosome 7 (mUPD7). In 40-50% of cases, genetic investigations result negative. The diagnosis is clinical and is based on the presence of 4 out of 6 clinical criteria according to Netchine and Harbison (weight and/or length at birth <-2 SDS, relative macrocephaly, asymmetry, inappetence or BMI < -2 SDS, frontal bossing, stature < -2 SDS). The role of IGF2 (insulin-like growth factor, deficient in these subjects) in the development of the central nervous system [CNS; hyppocampus, amygdala, lateral ventricles] and in the memory processes as well as the risk of myoclonus-dystonia reported in cases with mUPD7, suggest that these patients can present morphological and possibly CNS alterations. Due to the scanty data on cognitive development and the absence of neuroradiological data, some anecdotic (cerebellar dysplasia, cerebral aneurysms), this study is aimed at evaluating the cognitive

development of children with the syndrome and to search the presence of anatomical alterations of the CNS.

### **Internal Collaborations**

U.O.C. Neuroradiologia, U.O.S.D. Psicologia

### **Background**

Silver-Russell syndrome (SRS) is a rare epigenetic disorder (1 in 100.000 live births) characterized by severe intrauterine and postnatal growth retardation and typical dysmorphic features. The most common genetic abnormalities are 11p15 ICR1 loss of methylation, (11p15 LOM) and maternal uniparental disomy of chromosome 7 (mUPD7). There is little information on cognitive development in SRS patients and no neuroradiological studies are available so far. Global developmental delay and requirement for speech therapy have been reported in a few cases.

### **Hypothesis and significance**

It is known that the growth hormone-insulin-like-growth factor-1/2 (IGF1/IGF2) axis, involved in the pathogenesis of SRS, plays a role in normal brain growth but little is known of the effect of its deficiency on brain structure. To examine the effect of IGF1/IGF2 axis on brain structure, we investigated a cohort of SRS children using cognitive assessment in conjunction with volumetric analysis and diffusion tensor imaging and compared the imaging findings with those of a cohort of controls.

### **Specific aims**

- Cognitive and Neuroradiological assessments in SRS patients
- Comparison between the two groups 11p15LOM and mUPD7
- To correlate genotype and phenotype
- To compare the SRS neuroradiological findings with those of a cohort of controls

### **Expected outcomes**

- Description of the cognitive and neuroradiological findings in a large cohort of SRS patients
- To find a correlation between genotype and phenotype

### **Significance and innovation**

- To describe for the first time the cognitive and neuroradiological findings in a large cohort of SRS patients.
- To describe the differences between the two genetic groups and the correlation between genotype and phenotype.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

To improve the Clinical Approach and the Management of SRS children.

---

*“Search for causative gene defects of congenital hyperinsulinemia of infancy”*

### **Description**

Congenital hyperinsulinism (CHI) is the most common cause of persistent severe hypoglycemia in the first year of life, has a clinical, genetic and histological heterogeneity and is characterized by anarchic insulin secretion even with low glucose levels, without ketosis. Diagnostic confirmation is made using the documentation of dosible insulinemia in the process of hypoglycemia. Today, 9 genes responsible for the

phenotype are known. The research proposes the study of patients with CHI and their families. Since about 50% of CHI patients are negative to the sequencing of the KCNJ11 and ABCC8 genes, the analysis will be extended to other genes in order to identify new variants. With informed consent, genomic DNA will be extracted from peripheral blood lymphocytes. The coding regions for ABCC8 and KCNJ11 will be amplified using PCR and the amps will be purified and sequenced using Sanger. The evaluation of the obtained chromatograms will be carried out using computer software. If variants are found, the patient's family members will be tested for how they are transmitted. If new gene variants are found, their presence will be verified in a group of at least 100 healthy controls from genomic data bases. The mutations found will be analysed with computational software to define their pathogenic meaning.

#### **Internal Collaborations**

U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Genetica Medica, UOC Centro Neonati a Rischio U.O.S.D. Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche, sede della Biobanca.

The proposed study is multicentric, involving several Italian Pediatric Endocrinology Operations Units coordinated by the Pediatric Clinical And Endocrinology Unit of the IGG. Sanger method molecular genetic definitions may require collaboration with other National and International Genetic Centers.

#### **Background**

CHI is the commonest form of severe and persistent hypoglycemia in the newborn and during the first year of life, and is characterized by clinical, genetic and histological heterogeneity. Diagnosis includes hypoglycemia associated with detectable levels of insulin, in absence of ketosis. At present at least 9 genes are responsible to clinical phenotype. Correct diagnosis will avoid inadequate pharmacological intervention and prevent severe neurological impairment secondary to severe hypoglycemic episodes, particularly in the newborn and during the first years of life.

#### **Hypothesis and significance**

CHI is still a rare otherwise severe disease, affecting neonatal period and infancy. Neurological impairment due to hypoglycemic episodes in extremely vulnerable patients represents the most severe complication, particularly in case of delayed diagnosis or incorrect therapeutic treatment. Since genetic variants of CHI have been described, screening of the genes usually responsible will define correct diagnosis and eventually establish genotype/phenotype correlation of this rare disease. Genetic analysis in first degree relatives will allow genetic counselling.

#### **Specific aims**

The primary aim is to perform genetic analysis in newborns and infant with clinical diagnosis of CHI, and in their first-degree relatives. Since about 50% of patients affected by CHI are negative for KCNJ11 and ABCC8, the project is aimed to search other genes responsible, like GLUD1, GCK, HNF4a, in order to identify new variants and make correct diagnosis. Diagnosis of CHI will allow to organize clinical follow-up and establish correct pharmacological treatment and prevent neurological complications of severe hypoglycemia, particularly during neonatal age and infancy. Analysis of genes in first degree relatives will allow genetic counselling. After informed consent, genomic DNA will be extracted by peripheral lymphocytes and genetic analysis will be performed by

Sanger sequencing. Computerized softwares will be used to analyze chromatograms in order to better define their pathogenetic significance.

**Expected outcomes**

To increase the knowledge of CHI and to search new genes responsible for the disease. Correct and prompt diagnosis will allow better clinical outcomes in patients, prevent neurological complications as consequence of severe hypoglycemic crises. Moreover, the discovery of new genetic variants responsible for the disease will enrich the clinical genotype pattern and, thanks to multicentric nature of the project, eventually establish genotype/phenotype correlation. Thanks to a correct genetic definition another important outcome will be the employment of the most recent diagnostic radiological techniques (i.e. L-DOPA PET) to distinguish between isolated forms of CHI, which benefit from laparoscopic surgical interventions, and diffuse forms, which require pharmacologic treatment and eventually partial pancreatectomy. Therefore the best therapeutic choice will be possible.

**Significance and innovation**

The proposed study will better define clinical and genetic heterogeneity of CHI, in order to increase medical knowledge of the disease. The innovative aspect consists of search of multiple genes the definition of a genotype/phenotype correlation, associated to a genetic counselling within the family members of affected patients. As a consequence of correct diagnosis, adequate clinical diagnostic procedures, radiological technique application, disease management according to the most recent scientific evidences and best therapeutic choice will be possible.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The search of multiple genes involved in CHI will be followed by the correct diagnosis, the adequate clinical radiological, therapeutic follow up and a better outcome of the disease, avoiding the severe neurological outcomes sometimes secondary to a delayed or incorrect diagnosis and treatment. A network including different endocrinology centers and laboratories will allow not only better knowledge of the disease but also to reach an adequate number of cases with CHI, whose results will eventually be suitable for publication in relevant medical journals.

---

*“Clinical evaluation, new diagnostic tools and therapeutic options in endocrine diseases of infancy and adolescence”*

**Description**

Clinical evaluation, new diagnostic tools and therapeutic options in endocrine diseases of infancy and adolescence.

**Internal Collaborations**

Department of Pediatric Hematology-Oncology and Bone Marrow Transplantation; Neonatal Intensive Care Unit, and Central Laboratory of Analyses Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy

**External Collaborations**

Pediatric Bone Densitometry Service and Laboratory of Pediatric Endocrinology, IRCCS San Raffaele Institute, Milano

**Tasks to reach the specific aims**

- To evaluate a large cohort of preterm, bone at term infants and children with endocrinopathies by bone mineral densitometry (DXA Lunar Prodigy, Infant and Pediatric softwares) in order to determine normative reference curves for bone mass development in neonates and to anticipate the diagnosis of bone health defects during the pediatric age.
- To validate a new growth hormone secretion test for the diagnosis of GH deficiency during the transition phase in conditions where the only approved GH testing is contraindicated (i.e. patient with obesity, seizures, cardiac diseases).
- To determine equivalence or superiority between 2 estrogen treatment modalities for hypogonadism in young females by analyzing multiple clinical, biochemical and imaging outcomes.

**Background**

The diagnosis of bone mineral defects during the neonatal and pediatric age and of growth hormone deficiency during the transition phase, as well as the best treatment strategy for hypogonadism in adolescent females, are still not well established.

**Hypothesis and significance**

These studies will contribute to a better diagnosis and treatment of conditions associated with growth and/or pubertal derangements.

**Specific aims**

- 1) To accurately diagnose bone mineral defects and body composition alterations in preterm infants and children with endocrinopathies.
- 2) To accurately diagnose GH deficiency during transition and to optimize GH treatment in specific subgroups of patients with risk factors for GH deficiency after adult height achievement.
- 3) To compare the effects on growth, bone mineralization and other biochemical and imaging outcomes of two treatment strategies in hypogonadal females.

**Expected outcomes**

- 1) Create normative data for BMD evaluation in the neonatal period.
- 2) Validate the glucagon test for GHD diagnosis in the transition phase.
- 3) Determine the best treatment strategy for hypogonadal females.

**Significance and innovation**

These studies will fill gaps in the knowledge of growth and/or pubertal derangements by validating a new diagnostic strategy for early bone mineral defects, GH deficiency and by answering to the question if there is a better treatment modality for pubertal induction.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Early recognition of bone disorders in preterms or born at terms infant will allow to improve bone health during infancy and to achieve normal bone status in adult life.

Optimization of the diagnosis and treatment of growth and/or pubertal disorders in different conditions will improve the metabolic aspects and the quality of life.

---

**Publications**

- 1) Avanzini Stefano, Pio L., Erminio Giovanni, Granata Claudio, Holmes K., Gambart M., Buffa P., Castel V., Valteau Couanet D., Garaventa Alberto, Pistorio Angela, Cecchetto G., Martucciello Giuseppe, Mattioli Girolamo, Sarnacki S. Image-defined risk factors in

- unresectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes. *PEDIATRIC BLOOD & CANCER* 2017; 64(11). doi: 10.1002/pbc.26605. [IF: 2.646; IF Ministeriale: 4.8].
- 2) Capozza M, Chinellato I, Guarnieri V, Di Lorgi Natascia, Accadia M, Traggiai Cristina, Mattioli Girolamo, Di Mauro A, Laforgia N. Case report: acute clinical presentation and neonatal management of primary hyperparathyroidism due to a novel CaSR mutation. *BMC Pediatrics* 2018; 18: 340. [IF: 2.042; IF Ministeriale: 4].
  - 3) Disma Nicola, Withington D, McCann ME, Hunt RW, Arnup SJ, Izzo F, de Graaff JC, Mattioli Girolamo, Morton N, Frawley G, Davidson A, Lynn A, Szmuk P, Thomas JJ, Ragg P, Pini Prato A; GAS Consortium. Surgical practice and outcome in 711 neonates and infants undergoing hernia repair in a large multicenter RCT: Secondary results from the GAS Study. *JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY* 2018; 53: 1643-1650. [IF: 2.128; IF Ministeriale: 3.2].
  - 4) Lombardi L, Bruder E, Pio L, Nozza Paolo, Thai E, Lerone Margherita, Del Rossi C, Mattioli G, Silini EM, Paraboschi I, Martucciello G. Diagnostic Criteria of Pediatric Intestinal Myopathies. *JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION* 2018; 66: 383-386. [IF: 2.752; IF Ministeriale: 6].
  - 5) Martucciello Giuseppe, Pio L, Avanzini Stefano, Garaventa Alberto. Complete Posterior Sagittal Anorectal Mobilization (PSAM): A new surgical approach for pediatric pelvic-perineal tumor resections. *JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY* 2018; 117: 1818-1822. [IF: 2.886; IF Ministeriale: 6].
  - 6) Pini Prato Alessio, Mazzola Cinzia, Mattioli Girolamo, Escolino M, Esposito C, D'Alessio A, Abati LC, Leonelli L, Carlini C, Rotundi F, Meinero PC. Preliminary report on endoscopic pilonidal sinus treatment in children: results of a multicentric series *PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL* 2018; 34: 687-692. [IF: 1.476; IF Ministeriale: 1.2].
  - 7) 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, Nevéus T, Ntoulia A, Ording-Muller LS, Oswald J, Papadopoulou F, Porcellini G, Ring E, Rösch W, Teixeira AF, Riccabona M. Standardization of pediatric urological terms: a multidisciplinary European glossary. *PEDIATRIC RADIOLOGY* 2018; 48: 291-303. [IF: 1.826; IF Ministeriale: 2.4].
  - 8) Wong MCY, Damasio Maria B, Piaggio Giorgio, Mattioli Girolamo. Response to "Rehydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy". *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14(2): 204. [IF: 1.935; IF Ministeriale: 2].
  - 9) Wong MCY, Piaggio Giorgio, Damasio Maria Beatrice, Molinelli C, Ferretti SM, Pistorio A, Ghiggeri G, Degl'Innocenti ML, Canepa A, Incarbone V, Mattioli G. Hydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy. *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14: e1-68. [IF: 1.935; IF Ministeriale: 4].



**U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Regional network for a more appropriate management of children with functional gastrointestinal disorders”*

**Objective(s)**

To create a regional network among hospital pediatric gastroenterologists, psychologists, neuropsychiatrists and social and health services for a better diagnosis and a more appropriate therapeutic management of children with functional gastrointestinal disorders

**Description**

Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are common in children of all ages and comprise of a wide range of conditions related to the gastrointestinal tract that cannot be attributed to structural or biochemical abnormalities.

Children with dysfunctional or psychiatric disorders masquerade as physical symptoms constitute an epidemic that also involves the departments of Paediatrics with high specialist orientation.

Most cases need the activation of an inter- and multidisciplinary therapeutic approach aimed to reduce symptoms and disability. The prognosis of these cases is still unacceptably poor. Paediatricians in the hospital and at home should improve their skills in facing this emerging problem.

**Internal Collaborations**

Psychology

Neuropsychiatry

**External Collaborations**

General practitioners

Social and health services

**Tasks to reach the specific aims**

To create a regional network among hospital pediatric gastroenterologists, psychologists, neuropsychiatrists and general practitioners, and social and health services for a better diagnosis and a more appropriate therapeutic management of children with functional gastrointestinal disorders

**Background**

Functional and somatic disorders are common in childhood and can become long-lasting and disabling.

**Hypothesis and significance**

A network among hospital pediatric gastroenterologists, psychologists, neuropsychiatrists and general practitioners, and social and health services will be useful for a better management of children with gastrointestinal functional diseases

**Specific aims**

To help healthcare professionals in the complex management of gastrointestinal functional diseases.

**Expected outcomes**

To improve inter- and multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach to children and families with gastrointestinal functional diseases.

**Significance and innovation**

To date, no regional pediatric network among hospital pediatric gastroenterologists, psychologists, neuropsychiatrists, and general practitioners, and social and health services was not available.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Reduce time and costs of hospital stay in children with functional gastrointestinal disorders and help parents in the complex management of their children.

---

*“Course and therapy of pouchitis”*

**Description**

Spread a shared protocol at the Italian level on the optimization of pouchiti therapy.

**Internal Collaborations**

Chirurgia pediatrica (Prof. G. Mattioli); Radiologia (Dr Magnano)

**External Collaborations**

Università di Messina (Prof C. Romano) e Centri SIGENP

**Tasks to reach the specific aims**

Collect clinical data about children with ulcerative colitis underwent to colectomy and IPAA.

**Background**

Pouchitis is the most complication after IPAA.

**Hypothesis and significance**

In literature there’s an eterogenety about diagnosis and treatment for pochitis. There’s the need to have a uniforme protocol around disease.

**Specific aims**

Evaluate our pouchitis incidence

Detect risk factors of developing pouchitis

**Expected outcomes**

Age association with pouchitis

**Significance and innovation**

To have a “condiviso” protocol based on multicenter Italian experience.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Prevention of pouchitis or severe pouchitis and suggestions about endoscopic surveillance.

---

*“New therapeutic approach to short bowel syndrome with teduglutide”*

**Description**

Description and clinical evaluation of treatment with teduglutide in short bowel syndrome.

### **Internal Collaborations**

Chirurgia pediatrica

### **External Collaborations**

Centri di Gastroenterologia italiani, SIGENP (Giovanni XXIII - Bergamo; Meyer - Firenze, Bambin Gesù - Roma; Regina Margherita - Torino; Burlo Garofalo – Trieste)

Centri di Gastroenterologia europei nell'ambito dell'ESPGHAN

### **Tasks to reach the specific aims**

To collect data coming from all pediatric gastroenterology Italian and European centers with children with short bowel syndrome treated with teduglutide.

### **Background**

Teduglutide is a synthetic analogue of GLP 2 involved in intestine growth also after bowel resection for necrosis due to necrotizing enterocolitis in most cases. After surgery, short bowel syndrome develops; 65-70% of children, after a period of parenteral nutrition will be weaned from this treatment but in the others parenteral nutrition will last all life, configuring an irreversible intestinal insufficiency (III). This analogue could reach bowel sufficiency in children with III.

### **Hypothesis and significance**

Teduglutide acts to grow bowel after resection.

### **Specific aims**

Wean children with irreversible intestinal insufficiency from parenteral nutrition with teduglutide treatment

### **Expected outcomes**

Wean children with irreversible intestinal insufficiency from parenteral nutrition with teduglutide treatment.

### **Significance and innovation**

Teduglutide treatment could be the definitive treatment for children with intestinal insufficiency; in fact other treatment such as lengthening and intestinal transplantation has high morbidity and mortality

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Reduce the costs of home parenteral nutrition.

---

*“SIGENP National Registries of inflammatory bowel disease (IBD) and chronic benign intestinal insufficiency (CBII)”*

### **Internal Collaborations**

Centro nutrizionale, Chirurgia, Radiologia, Cardiologia, Centro trombosi, Assistenti socio sanitarie, Psicologia

### **External Collaborations**

Centri di Gastroenterologia italiani, SIGENP (Giovanni XXIII, Bergamo; Meyer, Firenze; Bambin Gesù, Roma; Regina Margherita, Torino; Burlo Garofalo, Trieste; Federico II, Napoli; La Sapienza, Roma)

Centri di Gastroenterologia europei nell'ambito dell'ESPGHAN

**Tasks to reach the specific aims**

Collect data coming from all pediatric gastroenterology Italian and European centers with children affected by IF and IBD

**Background**

Prognosis of children with IF is very poor due to the inability to have a physiological bowel motility, digestion and absorption; nutrients are given with parenteral nutrition and this treatment lasts all life for many of them. Other alternative treatment such drugs, lengthening procedures and bowel transplantation have not still given long lasting results on the quality of life.

IBD is a severe and disabling disease with heterogeneous medical and surgical treatment.

**Hypothesis and significance**

To compare different experiences from Italian and European centers for the best protocol to improve treatment efficacy and quality of life.

**Specific aims**

To compare different experiences from Italian and European centers for the best protocol to improve treatment efficacy and quality of life.

**Expected outcomes**

To enhance the intestinal rehabilitation program for children with chronic benign intestinal insufficiency.

To customize treatment for children with IBD.

**Significance and innovation**

To summarise the major issues in delivering long-term parenteral nutrition (>3 months) and assess outcome as per complications, mortality and quality of life.

To create common Italian guidelines on diagnosis and treatment of IBD.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Reduce the cost of health system intervention in children with intestinal insufficiency and in children with IBD.

---

*“Study of the genetic bases of Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases (VEO-IBD) (under 6 years of life)”*

**Description**

The study is aimed at early identifying by NGS children with monogenic immunological deficits associated with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases (below 2 or 5 years of age) who are candidates for bone marrow transplantation.

**External Collaborations**

Burlo Garofolo, Trieste e Sickkids di Toronto

**Tasks to reach the specific aims**

Collect clinical data and blood samples of patients with a diagnosis of IBD under 6 years of age (VEO).

**Background**

VEO can represent a manifestation of monogenic defects of the immune system.

**Hypothesis and significance**

To detect immunological defect in patients with VEO.

**Specific aims**

To detect immunological defect in patients with VEO.

**Expected outcomes**

Some patients with VEO are primitive immunodeficiencies to be treated with BMT.

**Significance and innovation**

Making the right diagnosis in order to identify the specific treatment.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Improvement of management of VEO.

---

*“Use of Infliximab in very early onset inflammatory bowel disease (VEO-IBD)”*

**Description**

Use of Infliximab in very early onset inflammatory bowel disease (VEO-IBD)

**External Collaborations**

Burlo Garofalo, Trieste

**Tasks to reach the specific aims**

To collect data of pediatric patients with VEO treated with Infliximab.

**Background**

VEO is a very severe disease in children under 6 years of age. To date, treatment of VEO has not been standardized yet.

**Hypothesis and significance**

Infliximab treatment of VEO may have a better outcome compared to other treatments reported in the literature.

**Specific aims**

To compare Infliximab treatment with other treatments.

**Expected outcomes**

Better outcome of treatment with Infliximab in VEO patients.

**Significance and innovation**

In the literature, no systematic studies have been published on Infliximab treatment of VEO.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

To obtain a safer and more effective treatment of VEO and thus to reduce adverse events and health costs.

---

*“Clinical evaluation and new therapeutic approaches in the diseases of gastroenterological interest of infancy and adolescence”*

**Description**

Description and clinical evaluation of new therapeutic approaches in gastroenterological diseases of infancy and adolescence.

**Internal Collaborations**

Pediatric Surgery

---

**External Collaborations**

Rosanna Cogliandro, Sant'Orsola Hospital, Bologna  
Patrizia Zentilin, University of Genoa

**Tasks to reach the specific aims**

To collect data from pediatric patients with motility disorders undergoing antroduodenal manometry.

**Background**

Antroduodenal manometry is one of the methods to evaluate stomach and duodenal motility. This test is a valuable diagnostic tool for gastrointestinal motility disorders especially small intestinal pseudo-obstruction which is difficult to make definite diagnosis by clinical manifestations or radiologic findings.

**Hypothesis and significance**

Manometric findings that have no evidence of mechanical obstruction and suggestive of pseudo-obstruction with neuropathy or myopathy can avoid unnecessary surgery and the treatment can be directly targeted.

**Specific aims**

The aim of this is to describe the antroduodenal manometry technique, interpretation and clinical utility in children.

**Expected outcomes**

Antroduodenal manometry is a valuable diagnostic tool for several GI motility disorders for a better medical, nutritional, and surgical management.

**Significance and innovation**

No pediatric centers in Italy use antro duodenal manometry to diagnose dysmotility disorders in children.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Antroduodenal manometry will help improve the management of patients with PIPO.  
Reduce health costs for children with PIPO.

---

**Publications**

- 1) Aloï M, Bramuzzo M, Arrigo Serena, Romano C, D'Arcangelo G, Lacorte D, Gatti S, Illiceto MT, Zucconi F, Dilillo D, Zuin G, Knafelz D, Ravelli A, Cucchiara S, Alvisi P; SIGENP IBD Working Group. Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: A Real-life Experience from the SIGENP-IBD Registry. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition* 2018; 66: 920-925. [IF: 2.752; IF Ministeriale: 3].
- 2) Bellini Carlo, Cabano R, De Angelis LC, Bellini T, Calevo Maria Grazia, Gandullia Paolo, Ramenghi Luca A. Octreotide for congenital and acquired chylothorax in newborns: A systematic review. *JOURNAL OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH* 2018; 54: 840-847. [IF: 1.449; IF Ministeriale: 2].
- 3) Lezo A, Capriati T, Spagnuolo MI, Licitignola L, Goreva I, Di Leo G, Cecchi N, Gandullia Paolo, Amarri S, Forchielli ML, Dipasquale V, Parma B, Gatti S, Ravaioli E, Salvatore S, Mainetti M, Norsa L, Pellegrino M, Fornaro M, Fiorito V, Lanari M, Giaquinto Paediatric Home Artificial Nutrition in Italy: Report from 2016 Survey on Behalf of Artificial Nutrition Network of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Nutrients* 2018; 10: E1311. [IF: 4.196; IF Ministeriale: 3].

---

**U.O.C. Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso**


---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Randomized controlled trial to evaluate high-flow vs low-flow O2 therapy efficacy in bronchiolitis”*

**Description**

Multicenter open randomized controlled parallel arm (1:1 ratio) trial. Eligible subjects: children admitted to the ER with bronchiolitis aged <6 months but >28 days, with breath rate > 60 breaths/min, severe dyspnea (RDAI score >8). Exclusion criteria: history of recurrent wheezing, chronic syndromes or diseases, respiratory diseases (e.g. bronchodysplasia) and cardiac diseases, preterm birth (patients born at < 36 weeks of gestational age). Duration of recruitment 24 months. Approximate duration of participation of each patient 7 days. Duration of treatment period about 5 days. Overall duration of the study 24 months. Number of subjects to enrol 130. On admission to ER, eligible subjects, after the parents have received appropriate information and signed the informed consent form, will be randomized to receive: 1) O2 at 2 L/kg/min at high flows administered with AIRVO 2 Fisher & Paykel Healthcare® system (experimental treatment); 2) standard O2 with humidified, cold wall O2 administered through nasal cannulae at low flows (control treatment).

**External Collaborations**

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), 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.

**Tasks to reach the specific aims**

Open, multicentric (16 centres), randomized, controlled trial. Recruitment period 24 months. Trial duration 24 months. Patients are randomly allocated (1:1) to HFWHO (high-flow warm humidified oxygen) (maximum flow of 2 L/kg per min to a limit of 20 L/kg/min or standard therapy (cold wall oxygen 100% via infant nasal cannulae at low flow to a maximum of 2 L/min). The following inclusion criteria are applied: children aged more than 28 days and less than 6 months, presenting to the emergency department with severe bronchiolitis including any of the following: tachypnoea (>60 breaths per min), severe dyspnoea (RDAI score  $\geq$  8), peripheral capillary oxygen saturation (SpO2) less than 92% on room air. Standard therapy incorporate cold wall oxygen 100% via infant nasal cannulae at low-flow to a maximum of 2 L/min. In the experimental arm, HFWHO is delivered via age-appropriate Optiflow Junior nasal cannulae and the MR850 humidifier (Fisher and Paykel Healthcare) using a maximum flow of 2 L/kg per min to a limit of 20 L/min using 1:1 air–oxygen ratio. The Optiflow

Junior nasal cannulae allowed all children in the experimental arm to start on a flow of 1 L/kg per min. The need for supplemental oxygen is identified by an infant's appearance, work of breathing, heart rate, respiratory rate, SpO<sub>2</sub>, and ability to feed.

### **Background**

Bronchiolitis is an acute lower respiratory infection which predominantly affects young children. Treatment for bronchiolitis is limited to supportive therapy. Nasal oxygen therapy is part of routine care, and delivery now incorporates varying levels of non-invasive continuous positive airway pressure and/or high-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy. Despite wide clinical use, there remains a lack of evidence on the comparative effectiveness and safety of these interventions. Furthermore, research in this field is hampered by the use of multiple outcome measures in current clinical trials. HFNC is a recent introduction to clinical practice. The mechanism of action is unclear but thought to support effort of breathing through providing a distending pressure.

### **Hypothesis and significance**

In children with moderate to severe bronchiolitis, HFNC could provide faster and more effective improvement than can be achieved with nasal oxygen therapy and significantly reduce the time on oxygen compared to standard therapy. Observational studies show that, since the introduction of HFNC, fewer children with bronchiolitis need intubation. A Cochrane review published in 2014 found only one pilot clinical trial of sufficient quality for inclusion and concluded that further research needed to be undertaken (Beggs et al, High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis (Review) Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1): CDS09609). More recently, the first published RCT comparing HFNC with low-flow oxygen (2 L/min nasal cannula wall oxygen) in inpatients with bronchiolitis suggested a benefit in reducing treatment failure, despite no change in duration of oxygen therapy (Kepreotes et al, High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10072):930–939).

### **Specific aims**

The primary outcome is time from randomisation to last use of oxygen therapy. Prespecified secondary outcomes include the proportion of infants who are transferred to an ICU; intubation rates; adverse events; number of days of nasogastric or intravenous hydration.

### **Expected outcomes**

In this multicentric (16 centres), open, randomized controlled trial, the primary outcome is the difference in the distributions for time to weaning off oxygen between HFWHO and standard therapy for children aged more than 28 days and less than 6 months with bronchiolitis. This primary outcome is inclusive of treatment failure and any time spent in ICU, and crossover to HFWHO. We would demonstrate statistically significant and clinically important effects of HFWHO in delaying the time to treatment failure and reducing the number of children who experience treatment failure. For children who are not supported by standard therapy, HFWHO might reduce the need for admission to ICU with substantial cost savings. Observational studies have suggested that HFWHO is more beneficial compared with standard therapy: with our study we try to demonstrate its superiority for the primary endpoint of time on oxygen.



**Significance and innovation**

To our knowledge, this study is the first Italian randomized trial to examine HFWHO in a paediatric, ward-based cohort. Kepreotes et al in their trial showed that HFWHO and standard therapy were both effective when standardized approaches to starting and weaning oxygen were used, and early use of HFWHO did not alter the overall course of the bronchiolitis. HFWHO prevented clinical deterioration in significantly more infants than standard therapy and was able to reverse deterioration in 63% of the 32% of those who were not adequately supported by standard therapy.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The use of HFNC versus low-flow oxygen in moderate bronchiolitis has already been evaluated in an RCT (randomized control trials) by Kepreotes et al. Interestingly, although the conclusion of the aforementioned study was that universally applied HFNC does not decrease time to weaning off oxygen or decrease LOS (length of stay), the patients on HFNC had lower costs compared with those on low-flow oxygen (when crossover to HFNC was not allowed) However, the details of the economic analysis are not disclosed and the authors characterize their analysis as an estimate, so it is difficult to judge the precision or accuracy of the costs that are reported. Future attempts to evaluate the clinical benefit of HFNC in bronchiolitis should report both cost and health outcomes in detail so that these data can be compared to and used as inputs for decision analytic models of ward-based HFNC strategies.

---

**Publications**

- 1) Raucci U, Parisi P, Vanacore N, Garone G, Bondone C, Palmieri Antonella, Calistri L, Suppiej A, Falsaperla R, Capuano A, Ferro V, Urbino AF, Tallone R, Montemaggi A, Sartori S, Pavone P, Mancardi Margherita, Melani F, Ilvento L, Pelizza MF, Reale A. Acute hyperkinetic movement disorders in Italian paediatric emergency departments. ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD 2018; 103: 790-794. [IF: 3.258; IF Ministeriale: 4.8].
- 2) Tasca G, Monforte M, Díaz-Manera J, Brisca Giacomo, Semplicini C, D'Amico A, Fattori F, Pichiecchio A, Berardinelli A, Maggi L, Maccagnano E, Løkken N, Marini-Bettolo C, Munell F, Sanchez A, Alshaikh N, Voermans NC, Dastgir J, Vlodayets D, Haberlová J, Magnano G, Walter MC, Quijano-Roy S, Carlier RY, van Engelen BGM, Vissing J, Straub V, Bönnemann CG, Mercuri E, Muntoni F, Pegoraro E, Bertini E, Udd B, Ricci E, Bruno C. MRI in sarcoglycanopathies: a large international cohort study. JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY 2018; 89: 72-77. [IF: 7.144; IF Ministeriale: 6].
- 3) Trucco Federica, Pedemonte Marina, Fiorillo Chiara, Tan HL, Carlucci A, Brisca G, Bruno C, Minetti C. Detection of early nocturnal hypoventilation in neuromuscular disorders. JOURNAL OF INTERNATIONAL MEDICAL RESEARCH 2018; 46: 1153-1161. [IF: 1.023; IF Ministeriale: 1].

---

**U.O.C. Ematologia**


---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Marrow failure syndromes and autoimmune cytopenias”*

**Description**

1.a) Fanconi's Unified Anemia Register. A data merger will be carried out between two pre-existing Italian registers, one of which was based in Naples. The new unified register will be based at Gaslini. The data collection syntax will be that of DB AIEOP, which was already based in Genoa at the Gaslini Hematology.

1.b) ALPS register and neutropenie: Update register and enlist new cases.

1.c) National Register of Teloropathies: Institution and enlistment.

2.) Analysis of "intermediate" patients with clinical frameworks with characteristics compatible with the diagnosis of marrow failure, immunodeficit, dismetabolism. Many of these patients are identified in the above registers.

In order to be diagnostic and therapeutic, the phenotypic and genotypic characterization of these patients will be carried out through diagnostic tools such as cell cultures, Elisa, seerologies, Flow-Cytometry, Traditional Molecular Biology or NGS panels/WES.

3.) The international clinical study of patients with Mutated Ela 2 Congenital Neutropenia who do or do not do bone marrow transplantation has ended. The most striking fact is that subjects who receive a daily dose of G-CSF > 10 gamma/kg have a worse outcome if done the marrow transplant than those who do not.

**Internal Collaborations**

U.O.S.D. Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche, U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare, U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia

**External Collaborations**

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.

**Tasks to reach the specific aims**

1. Implementing the structure of institutional clinical trial office.
2. Clinical data collection, phenotypical (through progenitor, ELISA, serological assays, Flow cytometry) and genotypical characterization with either Sanger or in NGS/WES methodologies.
3. Writing the paper.

**Background**

There is a clear need to gain new and more complete knowledge on rare diseases like constitutional marrow failure syndromes including Fanconi Anemia and Telomere biology diseases, through the construction of systematic data collections.

Patients with intermediate features of marrow failure, immunodeficiency and metabolic disorders (so called “overlap syndromes”) are increasingly observed in our Institution

thus creating the need for a better definition of the biological background underlying these disorders.

**Hypothesis and significance**

Improving the knowledge on constitutional marrow failure syndromes like Fanconi Anemia and Telomere biology diseases may improve the prognosis of these disease and so does for the patients with the overlap syndromes.

**Specific aims**

1. To implement existing registries and to create a new registry on Telomere biology diseases.
2. To further characterize a group of patients who shows intermediate characteristics between marrow failure, immunodeficiency and metabolic disorders.
3. To submit to an international indexed journal for publication the results of the study on the outcome of SCN patients treated with G-CSF vs Stem Cell Transplantation.

**Expected outcomes**

1. Increasing the knowledge on patients included in existing and in to be created registries.
2. Improving the diagnostic potential and direct potential treatments on patients with "Overlap syndromes".
3. Publishing the paper.

**Significance and innovation**

Very scanty if no information is available on long term outcome of relatively large cohorts of patients with constitutional marrow failure (Fanconi Anemia, Telomere biology disease, Severe Congenital Neutropenia) and with "Overlap syndrome".

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Better diagnostic, treatment and general health care prophylaxis for these category of patients with rare/poorly known diseases, with potential positive impact also on health costs.

---

*"Clinical trials and observational studies in childhood leukemias"*

**Description**

Implementation, recruitment and analysis of interventional and non-leukaemia clinical trials (acute lymphoids, acute myeloids, JMML, LMC).

**External Collaborations**

Centri EBMT e centri AIEOP

**Tasks to reach the specific aims**

Further implement the already existing Institutional Clinical Trial Office aiming to facilitate the enrollment of new patients and the follow-up of those already included in the currently ongoing clinical trials.

**Background**

Numerous new targeted treatments are appearing on the scenario of childhood leukemia aimed to reduce the percentage of patients that can not be cured with the currently available protocols. Clinical trial conducted in pediatric populations may provide important data that may enable these new compounds to enter standard of care clinical protocol for leukemia. Just as a mere example Midostaurine, a multi-TKI

inhibitor, that was tested in a multicenter worldwide Phase I/II pediatric study, in which our Centre was the top recruiter, will now enter the new Italian AML (Acute Myeloid Leukemia) standard protocol that will hopefully be started within 2019.

### **Hypothesis and significance**

Targeting key molecules proven to have a critical role in leukemogenesis, may improve the chance of clearing leukemic cells, particularly in resistant/ refractory forms.

Studies conducted within the framework of the clinical experimentation setting may hopefully end-up in a significant reduction of the proportion of pediatric patients with leukemia that still nowadays can not be cured with standard of care protocols.

### **Specific aims**

Increasing the number of clinical studies on pediatric Acute Leukemia active c/o the Hematology Unit of G.Gaslini Children's Hospital.

Increasing the enrollment of pediatric patients in the ongoing and in the new (already set but still to be activated) clinical trials on leukemias c/o the Hematology Unit of G.Gaslini Children's Hospital.

### **Expected outcomes**

Gaining new scientifically sound information on the efficacy of new experimental anti-leukemic molecules.

### **Significance and innovation**

Information that may come from experimental clinical trials may be very helpful in designing new protocols aimed to reduce the number of pediatric patients with leukemia who can not be cured with standard of care protocols.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

To improve prognosis of Childhood Leukemia. To optimize available resources for more effectively treating the most frequent neoplastic disease in childhood.

## **Publications**

- 1) Bacigalupo A, Oneto R, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Dufour Carlo, Kojima S, Zhu X, Chen X, Issaragrisil S, Chuncharunee S, Jeong DC, Giammarco S, Van Lint MT, Zheng Y, Vallejo C. First line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012. *AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY* 2018; 93: 643-648. [IF: 5.303; IF Ministeriale: 3.6].
- 2) Bardelli D, Dander E, Bugarin C, Cappuzzello C, Pievani A, Fazio G, Pierani P, Corti P, Farruggia P, Dufour Carlo, Cesaro S, Cipolli M, Biondi A, D'Amico G. Mesenchymal stromal cells from Shwachman-Diamond syndrome patients fail to recreate a bone marrow niche in vivo and exhibit impaired angiogenesis. *BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY* 2018; 182: 114-124. [IF: 5.128; IF Ministeriale: 3.6].
- 3) Bierings M, Bonfim C, Peffault De Latour R, Aljurf M, Mehta PA, Knol C, Boulad F, Tbakhi A, Esquirol A, McQuaker G, Sucak GA, Othman TB, Halkes CJM, Carpenter B, Niederwieser D, Zecca M, Kröger N, Michallet M, Risitano AM, Ehninger G, Porcher R, Dufour C; EBMT SAA WP. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. *BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY* 2018; 180(1):100-109. [IF: 5.128; IF Ministeriale: 4.8].
- 4) Bottega R, Nicchia E, Cappelli Enrico, Ravera S, De Rocco D, Faleschini M, Corsolini Fabio, Pierri Filomena, Calvillo Michaela, Russo G, Casazza G, Ramenghi U, Farruggia

- P, Dufour Carlo, Savoia A. Hypomorphic FANCA mutations correlate with mild mitochondrial and clinical phenotype in Fanconi anemia. *Haematologica-The Hematology Journal* 2018; 103: 417-426. [IF: 9.09; IF Ministeriale: 6].
- 5) Cappelli Enrico, Degan P, Dufour Carlo, Ravera S. Aerobic metabolism dysfunction as one of the links between Fanconi anemia-deficient pathway and the aggressive cell invasion in head and neck cancer cells. *ORAL ONCOLOGY* 2018; 87: 210-211. [IF: 4.636; IF Ministeriale: 3].
  - 6) Cicalese MP, Gerosa J, Baronio M, Montin D, Licciardi F, Soresina A, Dellepiane RM, Miano Maurizio, Baselli LA, Volpi Stefano, Dufour Carlo, Plebani A, Aiuti A, Lougaris V, Fousteri G. Circulating Follicular Helper and Follicular Regulatory T Cells Are Severely Compromised in Human CD40 Deficiency: A Case Report. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 1761. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 6].
  - 7) Colombatti R, Palazzi G, Masera N, Notarangelo LD, Bonetti E, Samperi P, Barone A, Perrotta S, Facchini E, Miano Maurizio, Del Vecchio GC, Guerzoni ME, Corti P, Menzato F, Cesaro S, Casale M, Rigano P, Forni GL, Russo G, Sainati L; Italian Multicenter Study Hydroxyurea prescription, availability and use for children with sickle cell disease in Italy: Results of a National Multicenter survey. *PEDIATRIC BLOOD & CANCER* 2018; 65: E26774. [IF: 2.646; IF Ministeriale: 3].
  - 8) Farruggia P, Di Marco F, Dufour Carlo. Pearson syndrome. *Expert Review of Hematology* 2018; 11: 239-246. [IF: 1.937; IF Ministeriale: 2].
  - 9) Fioredda Francesca, Iacobelli S, Korthof ET, Knol C, van Biezen A, Bresters D, Veys P, Yoshimi A, Fagioli F, Mats B, Zecca M, Faraci Maura, Miano Maurizio, Arcuri L, Maschan M, O'Brien T, Diaz MA, Sevilla J, Smith O, Peffault de Latour R, de la Fuente J, Or R, Van Lint MT, Tolar J, Aljurf M, Fisher A, Skorobogatova EV, Diaz de Heredia C, Risitano A, Dalle JH, Sedláček P, Ghavamzadeh A, Dufour Carlo. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY* 2018; 183: 110-118. [IF: 5.128; IF Ministeriale: 6].
  - 10) Giona F, Saglio G, Santopietro M, Menna G, Putti MC, Micalizzi Concetta, Iaria G, Santoro N, Ladogana S, Mura R, Burnelli R, Consarino C, Cosmi C, Moleti ML, Leszl A, Tucci F, Nanni M, Diverio D, Biondi A, Locatelli F, Foà R. Early response does not predict outcome in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia treated with high-dose imatinib. *BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY* 2018; 180: 895-898. [IF: 5.128; IF Ministeriale: 3].
  - 11) Giona F, Santopietro M, Menna G, Putti MC, Micalizzi Concetta, Santoro N, Ziino O, Mura R, Ladogana S, Iaria G, Sau A, Burnelli R, Vacca N, Bernasconi S, Consarino C, Petruzzello F, Moleti ML, Biondi A, Locatelli F, Foà R. Real-Life Management of Children and Adolescents with Chronic Myeloid Leukemia: The Italian Experience. *ACTA HAEMATOLOGICA* 2018; 140: 105-111. [IF: 1.307; IF Ministeriale: 0.6].
  - 12) Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Condorelli A, Casale M, Giordano P, Notarangelo LD, Farruggia P, Giona F, Nocerino A, Fasoli S, Casciana ML, Miano Maurizio, Tucci F, Casini T, Saracco P, Barcellini W, Zanella A, Perrotta S, Russo G; AIHA Committee of the Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. Second-line therapy in paediatric warm autoimmune haemolytic anaemia. Guidelines from the Associazione Italiana Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP). *Blood Transfusion* 2018; 16: 352-357. [IF: 2.138; IF Ministeriale: 1].

- 13) Mesini A, Cangemi Giuliana, Palmisani Elena, Dufour Carlo, Castagnola Elio. Hepatic veno-occlusive disease during isavuconazole administration. *JOURNAL OF CHEMOTHERAPY* 2018; 30: 63-64. [IF: 1.49; IF Ministeriale: 0.5].
- 14) Miano Maurizio, Rotulo GA, Palmisani Elena, Giaimo M, Fioredda Francesca, Pierrì Filomena, Pezzulla A, Licciardello M, Terranova P, Lanza Tiziana, Cappelli Enrico, Maggiore R, Calvillo M, Micalizzi Concetta, Russo G, Dufour Carlo. Sirolimus as a rescue therapy in children with immune thrombocytopenia refractory to mycophenolate mofetil. *AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY* 2018; 93: E175-E177. [IF: 5.303; IF Ministeriale: 3].
- 15) Mohty M, Duarte RF, Kuball J, Bader P, Basak GW, Bonini C, Carreras E, Chabannon C, Dufour Carlo, Gennery A, Lankester A, Lanza F, Ljungman P, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Sureda A, Kröger N. Recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) for a curriculum in hematopoietic cell transplantation. *BONE MARROW TRANSPLANTATION* 2018; 53: 1548-1552. [IF: 4.497; IF Ministeriale: 3.6].
- 16) Parasole R, Valsecchi MG, Silvestri D, Locatelli F, Barisone E, Petruzzello F, Putti MC, Micalizzi Concetta, Colombini A, Mura R, Mina T, Testi AM, Notarangelo LD, Santoro N, Casini T, Consarino C, Nigro LL, Ziino O, Giagnuolo G, Rizzari C, Conter V. Correspondence: Osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study of the Italian Association of Pediatric Haemato-Oncology (AIEOP). *Blood Cancer Journal* 2018; 8: 115. [IF: 8.125; IF Ministeriale: 3].
- 17) Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Dufour Carlo, Kröger N, Kuball J, Lankester A, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Mohty M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *BONE MARROW TRANSPLANTATION* 2018; 53: 1139-1148. [IF: 4.497; IF Ministeriale: 3].
- 18) Ravera S, Cossu V, Tappino Barbara, Nicchia E, Dufour Carlo, Cavani S, Sciutto A, Bolognesi C, Columbaro M, Degan P, Cappelli Enrico. Concentration-dependent metabolic effects of metformin in healthy and Fanconi anemia lymphoblast cells. *JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY* 2018; 233: 1736-1751. [IF: 3.923; IF Ministeriale: 6].
- 19) Ravera Silvia, Dufour Carlo, Degan P, Cappelli Enrico. Fanconi anemia: from DNA repair to metabolism. *EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS* 2018; 26: 475-476. [IF: 3.636; IF Ministeriale: 2].
- 20) Westermann-Clark E, Grossi A, Fioredda F, Giardino Stefano, Cappelli Enrico, Terranova P, Palmisani Elena, Farmer JR, Foldvari Z, Yamazaki Y, Faraci Maura, Lanino Edoardo, Notarangelo LD, Dufour Carlo, Ceccherini Isabella, Walter JE, Miano Maurizio. RAG deficiency with ALPS features successfully treated with TCR $\alpha\beta$ /CD19 cell depleted haploidentical stem cell transplant. *CLINICAL IMMUNOLOGY* 2018; 187: 102-103. [IF: 3.557; IF Ministeriale: 4].

---

**U.O.C. Oncologia**


---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“NEUROBLASTOMA: project for coordination of clinical and experimental research in Italy in the period 2018-2020”*

**Description**

- 1) To develop a type of test performed directly on plasma (liquid biopsy) to complement tumor biopsy, which is often unfeasible, in order to exploit the prognostic and predictive value of response to treatment deriving from the analysis of circulating genoma.
- 2) To identify new therapeutic strategies, both with pre-clinical studies and by testing new therapeutic approaches for patients with resistant or relapsing disease, in collaboration with Pharma, ITCCC, and SIOPEN.
- 2a) Coordination of the use of new first- and second-line SIOPEN protocols, and in particular the pilot protocol for high-risk forms that, for the first time, will combine chemotherapy with immunotherapy at disease onset.
- 3) Implementation, recruitment, and analysis of interventional and non-interventional clinical studies on patients with neuroblastoma.

**Internal Collaborations**

U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica, U.O.C. Laboratorio Analisi, U.O.S.D. Laboratorio Terapie Sperimentali in Oncologia, U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare, U.O.C. Chirurgia Pediatrica, U.O.C. Radiologia

**External Collaborations**

- Centri AIEOP di Oncoematologia Pediatrica
- I.R.C.C.S. Istituto Nazionale Tumori, Milano: Centro di Onco-Eematologia Pediatrica; Servizio di Medicina Nucleare; Laboratorio di Immunologia.
- 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
- Ospedali Galliera, Genova: U.O.C. Medicina Nucleare.
- I.R.C.C.S. IST - Ospedale San Martino, Genova: Struttura Semplice di Radioterapia Infantile e Tecniche Speciali, Laboratorio di Bioterapia.
- CINECA, Bologna

**Tasks to reach the specific aims**

Collection of clinical data and pathological and biological material of neuroblastoma patients followed at the Italian pediatric centers of Pediatric Oncology to provide a high-quality study of each single case and availability of high-quality clinical and biological data in a large data base . This task will be accomplished on the basis of the following important services activated at Gaslini:

- Centralization and analysis of tumor tissue and other biological materials. All children with NB are provided with an adequate histo-pathological, biochemical, and genetic characterization of the primary tumor and of the metastatic disease both at diagnosis

and during therapy. These procedures guarantee to all NB patients the correct treatment according to SIOPEN protocols.

- The Italian Registry of Neuroblastoma (RINB), active since 1979, prospectively collects information on all patients with NB diagnosed in Italy and treated at AIEOP centers. Presently, RINB has over 4,000 cases and from 2016 it has resided on a secure computer platform (CINECA) accessible via web from all the centers.
- The tissue-genomic integrated biobank (BIT Gaslini) that collects the centralized material from the AIEOP centers that is available to researchers.

### **Background**

Neuroblastoma is the most frequent solid extra-cranial cancer of the pediatric age (8-10% of all childhood cancers), with about 130 cases diagnosed annually in Italy. More than 50% of them are metastatic at onset. Although important advances have been made in the biological knowledge of NB and the chances of cure for these patients have increased, for patients with metastatic disease (Stage M, high-risk) the Overall Survival (OS) at 5 years is around 40%. In addition, patients with metastatic NB often relapse, usually in the bone marrow (BM), with a survival rate less than 5% at 5 years. The present project is indeed focused on the in-depth study of NB cells able to invade the BM and to find a cure to increase the OS of HR-NB patients. The presence of metastases in the BM is the most unfavourable prognostic factor in NB and improvement of survival for metastatic patients is still an unmet need. Therefore, a better understanding of the metastatic process in NB is mandatory.

### **Hypothesis and significance**

Centralization of histological diagnosis, biological material, and clinical data allows a homogeneous and high-quality classification of patients with neuroblastoma admitted to the Italian centers of Pediatric Hematology and Oncology and results in a improved survival.

### **Specific aims**

The main and specific aim is to develop clinical and translational research activities with the objective of providing personalized medicine to the Italian neuroblastoma patients.

1. To provide a high-quality and homogeneous clinical, histological, and biological classification and treatment of neuroblastoma patients admitted to the Italian Centers of Pediatric Oncology.
2. To maintain a clinical database providing a real-time update of data of all AIEOP Italian neuroblastoma patients and their long-term follow-up. The database must be able to integrate with the databases of the many research laboratories that are part of the AIEOP Neuroblastoma Working Group (GdLNB).
3. To obtain samples and data, in order to discuss more widely the biological and prognostic meaning of the bio-molecular characteristics under investigation, and to support a better interchange between basic and clinical biology.

### **Expected outcomes**

1. To develop new diagnostic and therapeutic tools and protocols.
2. To develop advanced and translational research lines.

### **Significance and innovation**

Our results will improve substantially the accuracy of neuroblastoma patient classification, laying the ground for the identification of new biomarkers and, hence, for



the development of personalized medicine. Information derived from these studies and from the participation in European therapeutic protocols may thus represent a major step forward in the management of NB.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Approximately 130-140 cases of neuroblastoma are diagnosed per year in Italy, and approximately 50-60 patients die. Our aims are to better define different approaches to sub-groups of patients, increasing the number of patients not treated with chemotherapy and of cured high-risk patients. Diagnostic tests and prognostic markers will be better defined.

### **Publications**

- 1) Amoroso Loredana, Erminio Giovanni, Makin G, Pearson ADJ, Brock P, Valteau-Couanet D, Castel V, Pasquet M, Laureys G, Thomas C, Luksch R, Ladenstein R, Haupt Riccardo, Garaventa Alberto; SIOPEX Group. Topotecan-Vincristine-Doxorubicin in Stage 4 High-Risk Neuroblastoma Patients Failing to Achieve a Complete Metastatic Response to Rapid COJEC: A SIOPEX Study. *Cancer Research and Treatment* 2018; 50: 148-155. [IF: 3.23; IF Ministeriale: 3.2].
- 2) Avanzini Stefano, Pio L., Erminio Giovanni, Granata Claudio, Holmes K., Gambart M., Buffa P., Castel V., Valteau Couanet D., Garaventa Alberto, Pistorio Angela, Cecchetto G., Martucciello Giuseppe, Mattioli Girolamo, Sarnacki S. Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOPEX study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes. *PEDIATRIC BLOOD & CANCER* 2017; 64(11). doi: 10.1002/pbc.26605. [IF: 2.646; IF Ministeriale: 4.8].
- 3) Baldovini C, Sorrentino Stefania, Alves CA, Piatelli G, Garaventa A, Morana G, Nozza P. Congenital Myoepithelial Carcinoma of Soft Tissue Associated With Cystic Myoepithelioma. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY* 2018; 26: 78-83. [IF: 1.188; IF Ministeriale: 2].
- 4) Bergamaschi L, Bisogno G, Manzitti Carla, D'Angelo P, Milano GM, Scagnellato A, Cappelletti M, Chiaravalli S, Dall'Igna P, Alaggio R, Ruggiero A, Di Martino M, Affinita MC, Pierobon M, Garaventa Alberto, Casanova M, Ferrari A. Salvage rates and prognostic factors after relapse in children and adolescents with malignant peripheral nerve sheath tumors. *PEDIATRIC BLOOD & CANCER* 2018; 65: e26816. [IF: 2.646; IF Ministeriale: 4.8].
- 5) Burnelli R, Rinieri S, Rondelli R, Todesco A, Bianchi M, Garaventa Alberto, Zecca M, Indolfi P, Conter V, Santoro N, Aricò M, Cesaro S, D'amico S, Farruggia P, De Santis R, Locatelli F, Pileri SA, Scarzello G, Mascarin M, Vecchi V; AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology) and Pediatric Hodgkin's Lymphoma working Group. Long-term results of the AIEOP MH'96 childhood Hodgkin's lymphoma trial and focus on significance of response to chemotherapy and its implication in low risk patients to avoid radiotherapy. *LEUKEMIA & LYMPHOMA* 2018; 59: 2612-2621. [IF: 2.644; IF Ministeriale: 2].
- 6) Cistaro A, Cassalia L, Ferrara C, Quartuccio N, Evangelista L, Bianchi M, Fagioli F, Bisi G, Baldari S, Zanella A, Pillon M, Zucchetto P, Burei M, Sala A, Guerra L, Guglielmo P, Burnelli R, Panareo S, Scalorbi F, Rambaldi I, Piccardo A, Garaventa Alberto, Familiari D, Fornito MC, Lopci E, Mascarin M, Altini C, Ferrari C, Perillo T, Santoro N, Borsatti E, Rubini G. Italian Multicenter Study on Accuracy of (18)F-FDG PET/CT in Assessing

- Bone Marrow Involvement in Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia* 2018; 18: e267-e273. [IF: 2.308; IF Ministeriale: 1].
- 7) Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Laureys G, Brock P, Michon JM, Owens C, Trahair T, Chan GCF, Ruud E, Schroeder H, Beck Popovic M, Schreier G, Loibner H, Ambros P, Holmes K, Castellani MR, Gaze MN, Garaventa Alberto, Pearson ADJ, Lode HN. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *LANCET ONCOLOGY* 2018; 19(12): 1617-1629. [IF: 36.421; IF Ministeriale: 17.5].
  - 8) Madeo Annalisa, Garaventa Alberto, Sementa Angela Rita, Suffia C, Di Rocco Maja. The unusual association between Neuroblastoma and Gaucher Disease: Case report and review of the literature. *BLOOD CELLS MOLECULES AND DISEASES* 2018; 68: 106-108. [IF: 1.836; IF Ministeriale: 2].
  - 9) Martucciello Giuseppe, Pio L, Avanzini Stefano, Garaventa Alberto. Complete Posterior Sagittal Anorectal Mobilization (PSAM): A new surgical approach for pediatric pelvic-perineal tumor resections. *JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY* 2018; 117: 1818-1822. [IF: 2.886; IF Ministeriale: 6].
  - 10) Morana Giovanni, Lanteri Paola, Tortora Domenico, Martinetti C, Garaventa Alberto. Spinal nerve roots contrast enhancement following anti-GD2 antibody therapy in neuroblastoma. *NEUROLOGY* 2018; 90: 895-896. [IF: 8.055; IF Ministeriale: 3].
  - 11) Morandi Fabio, Amoroso Loredana, Dondero A, Castriconi R, Parodi Stefano, Luksch R, Casale F, Castellano A, Garaventa Alberto, Moretta A, Bottino C, Ponzoni Mirco, Corrias Maria Valeria. Updated clinical and biological information from the two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with relapsed/refractory neuroblastoma. *Oncolmmunology* 2018; 7: e1468953. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
  - 12) Moreno L, Casanova M, Chisholm JC, Berlanga P, Chastagner PB, Baruchel S, Amoroso Loredana, Gallego Melcón S, Gerber NU, Bisogno G, Fagioli F, Geoerger B, Glade Bender JL, Aerts I, Bergeron C, Hingorani P, Elias I, Simcock M, Ferrara S, Le Bruchec Y, Slepetic R, Chen N, Vassal G. Phase I results of a phase I/II study of weekly nab-paclitaxel in paediatric patients with recurrent/refractory solid tumours: A collaboration with innovative therapies for children with cancer. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 2018; 100: 27-34. [IF: 7.191; IF Ministeriale: 3.6].
  - 13) Morgenstern DA, Pötschger U, Moreno L, Papadakis V, Owens C, Ash S, Pasqualini C, Luksch R, Garaventa Alberto, Canete A, Elliot M, Wieczorek A, Laureys G, Kogner P, Malis J, Ruud E, Beck-Popovic M, Schleiermacher G, Valteau-Couanet D, Ladenstein R. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *PEDIATRIC BLOOD & CANCER* 2018; 65: E27363. [IF: 2.646; IF Ministeriale: 3].
  - 14) Mueller I, Ehlert K, Endres S, Pill L, Siebert N, Kietz S, Brock P, Garaventa A, Valteau-Couanet D, Janzek E, Hosten N, Zinke A, Barthlen W, Varol E, Loibner H, Ladenstein R, Lode HN. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD(2) antibody ch14.18/CHO. *mAbs* 2018; 10: 55-61. [IF: 5.165; IF Ministeriale: 3.6].
  - 15) Perruccio K, Cecinati V, Scagnellato A, Provenzi M, Milano GM, Basso E, Manzitti Carla, Cecchetto G, Alaggio R, Di Martino M, Schiavetti A, Melchionda F, Affinita MC, Chiaravalli S, Miglionico L, Balter R, Tamburini A, Bisogno G, Ferrari A. Biliary tract rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the

- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. TUMORI 2018; 104: 232-237. [IF: 1.304; IF Ministeriale: 0.6].
- 16) Siebert N, Troschke-Meurer S, Marx M, Zumpe M, Ehlert K, Gray J, Garaventa Alberto, Manzitti Carla, Ash S, Klingebiel T, Beck J, Castel V, Valteau-Couanet D, Loibner H, Ladenstein R, Lode HN. Impact of HACA on Immunomodulation and Treatment Toxicity Following ch14.18/CHO Long-Term Infusion with Interleukin-2: Results from a SIOPEX Phase 2 Trial. Cancers 2018; 10: E387. [IF: 5.326; IF Ministeriale: 3.6].
- 17) Terenziani M, De Pasquale MD, Bisogno G, BIASONI D, Boldrini R, Collini P, Conte Massimo, Dall'Igna P, Inserra A, Melchionda F, Siracusa F, Spreafico F, Barretta F, D'Angelo P. Malignant testicular germ cell tumors in children and adolescents: The AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) protocol. UROLOGIC ONCOLOGY-SEMINARS AND ORIGINAL INVESTIGATIONS 2018; 36: 502.e7-502.e13. [IF: 3.397; IF Ministeriale: 3.6].

**U.O.C. Malattie Infettive**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Management of infectious complications in complex pediatric patients”*

**Description**

- 1) Recommendations for treatment and prevention of severe infections in children, in particular in patients with hemato-oncological diseases, transplanted patients, or ICU patients.
- 2) Improvement of antibacterial and antifungal therapy in terms of efficacy and reduced selection of resistances in pediatric age through pharmacological evaluations: measurement of medication blood levels, analysis of clinical parameters.
- 3) Epidemiologic study on the incidence of bacteremias due to antibiotic-resistant pathogens in children receiving antineoplastic chemotherapy or undergoing HSCT.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Ematologia, U.O.C. Oncologia, U.O.S.D. Centro di Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica, U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo, U.O.S.D. Centro di Neuro-oncologia, U.O.C. Laboratorio Analisi

**External Collaborations**

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

**Background**

Antibiotic-resistant infections represent a major threat in modern medicine, especially in immunocompromised patients and those admitted in intensive care units. Knowledge of epidemiology and treatment are mandatory for the management of these complications.

**Hypothesis and significance**

Since few data are available on pharmacokinetics in pediatrics and on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameters to evaluate effectiveness of antibiotics, data on these aspects can be considered pivotal for modern anti-infective strategies.

**Specific aims**

To evaluate PK/PD of specific antibiotics in children with infection during antineoplastic chemotherapy, admitted in neonatal or pediatric intensive care units or affected with cystic fibrosis.

To develop and validate laboratory techniques for detecting drugs in plasma using small plasma volumes.

**Expected outcomes**

Knowledge on PK/PD parameters in specific pediatric populations and identification of possible relationship between clinical outcome or toxicity with plasma concentrations.

**Significance and innovation**

Possibility to personalize antibiotic therapy (precision medicine) in specific patients' populations, reducing the risk of toxicity and selecting for resistance.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Correct administration of antibiotics in terms of dosage and duration, better allocation of costs, possible reduction in hospitalization and resistance selection, better clinical outcome.

**Publications**

- 1) Calitri C, Ruberto E, Castagnola Elio. Antibiotic prophylaxis in neutropenic children with acute leukemia: Do the presently available data really support this practice? EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY 2018; 101: 721-727. [IF: 2.595; IF Ministeriale: 4].
- 2) Cangemi Giuliana, Mesini A, Castagnola Elio. Reply to Magréault et al. CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2018; 66: 809-810. [IF: 9.117; IF Ministeriale: 3].
- 3) Castagnola Elio, Bagnasco Francesca, Menoni S, Muraca M, Prete A, Belotti T, Iori AP, Barberi W, Severino A, Proia A, Raiola AM, Vacca A, Cudillo L, Rambaldi A, Girmenia C. Risk factors associated with development and mortality by invasive fungal diseases in pediatric allogeneic stem cell transplantation. A pediatric subgroup analysis of data from a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). BONE MARROW TRANSPLANTATION 2018; 53: 1193-1197. [IF: 4.497; IF Ministeriale: 4.8].
- 4) Castagnola Elio, Gargiullo L, Loy Anna, Tatarelli P, Caviglia Ilaria, Bandettini Roberto, Grasso C, Lampugnani Elisabetta, Pezzato S, Tuo Pietro, Moscatelli Andrea. Epidemiology of Infectious Complications during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children: A Single-Center Experience in 46 Runs. PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL 2018; 37: 624-626. [IF: 2.305; IF Ministeriale: 4].
- 5) Chiappini E, Krzysztofiak A, Bozzola E, Gabiano C, Esposito S, Lo Vecchio A, Govoni MR, Vallongo C, Dodi I, Castagnola E, Rossi N, Valentini P, Cardinale F, Salvini F, Bona G, Bossi G, Olivieri AN, Russo F, Fossali E, Bottone G, Dellepiane M, De Martino M, Villani A, Galli L. Risk factors associated with complications/sequelae of acute and subacute haematogenous osteomyelitis: an Italian multicenter study. Expert Review of Anti-Infective Therapy 2018; 16: 351-358. [IF: 3.141; IF Ministeriale: 2].
- 6) Faraci Maura, Tinelli C, Lanino Edoardo, Giardino Stefano, Leoni M, Ferretti M, Castagnola Elio, Broglia M, De Silvestri A, Di Martino Daniela, Bartoli A. Monitoring of Busulphan Concentrations in Children Undergone Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Unicentric Experience over 10 years. EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS 2018; 42: 173-181. [IF: 1.362; IF Ministeriale: 1].
- 7) Gustinetti G, Cangemi Giuliana, Bandettini Roberto, Castagnola Elio. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters for treatment optimization of infection due to antibiotic resistant bacteria: a summary for practical purposes in children and adults. JOURNAL OF CHEMOTHERAPY 2018; 30: 65-81. [IF: 1.49; IF Ministeriale: 1].
- 8) Levene I, Castagnola Elio, Haeusler GM. Antibiotic-resistant Gram-negative Blood Stream Infections in Children with Cancer: A Review of Epidemiology, Risk Factors, and Outcome. PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL 2018; 37: 495-498. [IF: 2.305; IF Ministeriale: 2.4].

- 
- 9) Mesini A, Cangemi Giuliana, Palmisani Elena, Dufour Carlo, Castagnola Elio. Hepatic veno-occlusive disease during isavuconazole administration. *JOURNAL OF CHEMOTHERAPY* 2018; 30: 63-64. [IF: 1.49; IF Ministeriale: 0.5].
  - 10) Mesini A, Faraci Maura, Giardino Stefano, Ricci E, Barco Sebastiano, Cangemi Giuliana, Lanino Edoardo, Castagnola Elio. Alternate-day dosing of posaconazole tablets in children leads to efficient plasma levels. *EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY* 2018; 101: 127-128. [IF: 2.595; IF Ministeriale: 2].
  - 11) Mesini A, Loy Anna, Gattorno Marco, Moscatelli Andrea, Bandettini Roberto, Faraci Maura, Cangemi Giuliana, Cangemi Giuliana. Colistin Area Under the Time-Concentration in Children Treated With Intravenous Loading Dose and Maintenance Therapy. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES* 2018; 66: 808-809. [IF: 9.117; IF Ministeriale: 3].
  - 12) Mesini A, Loy Anna, Losurdo Giuseppe, Moroni Cristina, Barco Sebastiano, Cangemi Giuliana, Moscatelli Andrea, Riso Francesco, Castagnola Elio. Uncommon occurrence of high piperacillin-tazobactam and meropenem plasma concentrations and concomitant absence of neurotoxicity in pediatrics. *Minerva Anestesiologica* 2018; 84: 1111-1112. [IF: 2.693; IF Ministeriale: 2].
  - 13) Riso Francesco M, Castagnola Elio, Bandettini Roberto, Minghetti D, Pagani L, Ramenghi Luca A. Group B Streptococcus late onset sepsis in very low birth weight newborns: 10 years experience. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018; 31(1): 18-20. [IF: 1.493; IF Ministeriale: 1].
  - 14) Sticchi C, Alberti M, Artioli S, Assensi M, Baldelli I, Battistini A, Boni S, Cassola G, Castagnola Elio, Cattaneo M, Cenderello N, Cristina ML, De Mite AM, Fabbri P, Federa F, Giacobbe DR, La Masa D, Lorusso C, Marioni K, Masi VM, Mentore B, Montoro S, Orsi A, Raiteri D, Riente R, Samengo I, Viscoli C, Carloni R; Collaborative Group for the Point Prevalence Survey of healthcare-associated infections in Liguria. Regional point prevalence study of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals in Liguria, Italy. *JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION* 2018; 99: 8-16. [IF: 3.354; IF Ministeriale: 3].
  - 15) Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, Lass-Flörl C, Lewis RE, Munoz P, Verweij PE, Warris A, Ader F, Akova M, Arendrup MC, Barnes RA, Beigelman-Aubry C, Blot S, Bouza E, Brüggemann RJM, Buchheidt D, Cadranel J, Castagnola Elio, Chakrabarti A, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Fortun J, Gangneux JP, Garbino J, Heinz WJ, Herbrecht R, Heussel CP, Kibbler CC, Klimko N, Kullberg BJ, Lange C, Lehrnbecher T, Löffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Meis JF, Pagano L, Ribaud P, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Sanguinetti M, Sheppard DC, Sinkó J, Skiada A, Vehreschild MJGT, Viscoli C, Cornely OA. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION* 2018; 24: e1-e38. [IF: 5.394; IF Ministeriale: 3.6].

---

**U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Mechanisms of production of autoantibodies in autoimmunities and their clinical relevance”*

**Description**

The project is aimed at defining the clinical correlations between the presence of circulating NETs and the clinical activity in lupus erythematosus and in lupus nephritis. In particular, studies on the characterization of NETs protein component and on post-transduction changes of some protein components are in an advanced phase. Another aspect of the research in autoimmunity is the characterization of anti-podocyte circulating antibodies in membranous nephropathy.

**Internal Collaborations**

Core Facilities

**External Collaborations**

The Zeus study, Gerard Lambeau, Barbara Seitz-Polski

**Tasks to reach the specific aims**

The basic aim of the research are the definition of circulating biomarkers of autoimmunity in conditions that target the kidney and produce renal lesions that may evolve to renal failure. Lupus Nephritis (LN) is a typical secondary autoimmune pathology that may complicate systemic lupus erythematosus; membranous nephropathy (iMN) is the most classical form of primary autoimmune disease involving selectively the kidney. Definition of biomarkers of disease activity is the basic step to identify patients at risk of developing renal failure and prevent evolution. In both pathologies, i.e. LN and iMN, a few autoantibodies have been already characterized and are currently utilized in clinical settings. In the case of LN, studies carried out in last decades have proposed that circulating anti-DNA and anti-C1q antibodies are associated with the renal flare; in the case of iMN, anti-PLA2r1 antibodies have been clearly defined as first cause of the disease. In this study, we propose that other antibodies are associated with LN and iMN and contribute to identify those patients that evolve to advanced stages of renal alteration and eventually progress to renal failure.

**Background**

LN: recent studies in patients with LN have demonstrated that several autoantibodies can be micro-eluted from the kidney and can be defined, on this basis, as ‘nephritogenic’. In addition to anti-DNA antibodies that belong to this class and anti-histone antibodies reflect, in some way, the presence of DNA within glomeruli. The recent evolution in this area of research has led to the conclusion that anti- $\alpha$ -enolase and anti-annexin A1 represent a novel class of nephritogenic antibodies. An interesting finding was that IgG2 is the major and in many cases the unique isotype of nephritogenic antibodies. Antibodies of IgG2 isotype versus the whole panel of antigens reported above have also been detected in serum of patients with LN thus confirming the hypothesis that circulating IgG2 deposit within glomeruli and determine the renal lesions that characterize LN.

iMN: similarly to LN, anti-PLA2R1 IgG4 have been recognized as the most important class of antibodies causing the disease. In association, anti- $\alpha$ enolase and anti-SOD2 IgG4 have been eluted from glomeruli and detected in circulation.

### **Hypothesis and significance**

Formation in circulation of nephritogenic auto-antibodies that target the renal glomerulus may be considered the key event both in LN and iMN. The significance of this putative and possible mechanism is that looking at the circulating levels of 'nephritogenic' antibodies we could try to predict the outcome of the renal disease. On another side, the pathogenic implication of nephritogenic antibodies could open new interpretative pathways and inhibition of their formation a possible way to block or reduce renal lesions

### **Specific aims**

Starting from the hypothesis above we should understand why these antibodies are formed and we should, in particular, clarify why the isotype of antibodies are quite characteristic of the different pathologies, i.e. IgG2 in LN and IgG4 in iMN. Therefore, studies are in progress that consider a mechanism linked with Neutrophils Extracellular Traps as the key way to present modified proteins and/or DNA to professional cells regulating the formation of antibodies with IgG2 isotype in LN. A second issue is to show whether the determination of levels of nephritogenic antibodies could help clinicians in predicting the outcome of LN.

A third aims of the proposal is to study the formation of anti-  $\alpha$ enolase and anti-SOD2 IgG4 in serum of patients with iMN. In this case, we are probably at a very early stage of the research and should now try to define the predictive role of these antibodies in progression of iMN.

### **Expected outcomes**

With reference with the mechanism of formation of 'nephritogenic antibodies' in LN we expect that Neutrophils Extracellular Traps contain modified components that could be more immunogenic than others. Characterizing the protein composition of NETs is a first and crucial step. The definition of 'nephritogenic antibodies' as predictor of over nephritis and of progression is a second possible result we expect to obtain by studying the association of circulating antibodies with LN.

### **Significance and innovation**

The innovative aspects in pathogenesis are clear since showing a direct link between NETs and LN should open a direct and innovative way to consider the pathogenesis of the disease and try to block or reduce the clinical impact.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The immediate impact with SSN should be represented by the possibility to predict the outcome of LN in terms of progression to renal failure. This should have a clear relevance in the clinical setting of patients with Systemic Lupus Erythematosus in terms of therapy and follow up.

---



*“Observational and experimental studies for congenital and acquired defects in nephrology”*

### **Description**

Over the last few years, our group carried out two randomized controlled studies on the treatment of the nephrotic syndrome (SNSR) with anti CD-20 antibodies (OFA 1 and OFA2). We are also actively participating in the recruitment and follow up of patients with primary glomerulopathies within the framework of international projects (Cure-GN e GiGA-kids). Our unit is member of the ERN European network (ERKNET) and has been involved for many years in European collaborations for the study of chronic renal disease (4C study) and in the participation in renal disease international registries (Pediatric Dialysis European Registry ERA EDTA, ERKNET, UROGE-1).

### **Internal Collaboration**

U.O.C. Nefrologia e Trapianto, U.O.S.D. Dialisi, U.O.S.D. Laboratorio di Nefrologia Molecolare

### **External Collaboration**

- Columbia University NY (Dr. Gharavi A., Dr. Kiryluk K., Dr. Sanna-Cherchi S.)
- OPBG (Dr. Emma, Dr.ssa Vivarelli)
- Heidelberg University Hospital (Dr. Schaefer F)
- Calgary University (Dr. Ravani P.)

### **Tasks to reach the specific aims**

Improve the knowledge about kidney disease and, as final result, the clinical care of our patients.

### **Background**

Congenital and acquired kidney disease includes a very wide spectrum of conditions that can lead to chronic kidney disease (CKD) that is a type of kidney disease in which there is gradual loss of kidney function over a period of months or years. The impact of chronic kidney disease justify a very careful approach at this disease. Our studies are point to improve the knowledge of every single disease causing of CKD and our patients condition.

### **Hypothesis and significance**

Progress on kidney disease has been limited by the rarity of each single disease leading to CKD and a long duration of observations is required to evaluate clinically relevant outcomes such as ESKD (End Stage Renal Disease). As a result, many current treatment and recommendations are based on retrospective data, small numbers, and heterogeneous study populations. Thus, we are challenged to provide specific, individualized treatments for our patients.

### **Specific aims**

- Recruitment and mantain of a large cohort of patients with the same disease (CureGN, GiGA-kids, UROGE-1 4C study, ERA EDTA, ERKNET).
- Follow up and collection of standardized clinical data, biospecimen collection (CureGN, GiGA-kids, UROGE-1, 4C study).
- Treatment, follow up and immunological study of patients with steroid resistant nephrotic syndrome with Ab anti CD20.

**Expected outcomes**

A key underlying hypothesis of our studies is that different disease mechanisms can result in CKD with very different disease courses. Our studies will allow a mechanistic disease definition, diagnostic classification, prediction of disease and risk of progression, definition of patient cohorts for clinical trials, and identification of personally tailored therapeutic regimes.

**Significance and innovation**

Our studies will form the backbone for a broad range of scientific approaches and inquiries, essential to moving the field forward and improving the outcomes of patients affected by kidney diseases. A personalized medicine is advantageous for our patients and that what we should reach for.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Progressive loss of kidney function often occurs over many months or years and results in substantial individual and societal burden. Different diseases can lead to CKD, we are pursuing a better knowledge of each causing disease and we are looking for a better prevention and treatment of the CKD.

---

*“Genetics of chronic renal disease in children”*

**Description**

The causes of chronic renal disease are mainly congenital, but also in pediatric age acquired diseases able to cause chronic renal insufficiency (CRI) can occur. Among congenital forms, about 400 genes were identified, mainly in the pediatric population, and renal and urinary tract anomalies (CAKUT) represent the most important cause. This project is aimed at determining the incidence of hereditary diseases in chronic renal disease through the use of specific gene panels in the presence of certain clinical diagnosis and of WES in case of CRI of uncertain diagnosis.

**Internal Collaborations**

U.O.S.D. Laboratorio di Nefrologia Molecolare, U.O.S.D. Dialisi

**External Collaborations**

Columbia University NY (Dr. Gharavi A.), Università di Pavia (Prof. Minchiotti L.), Calgary University (Dr. Ravani P.)

**Tasks to reach the specific aims**

The diagnostic development of WES/Gene panel and its potential effect on clinical management.

**Background**

The utility of whole-exome sequencing (WES) for the diagnosis and management of early-onset renal disorders has not been adequately studied so far. Genetic diagnostics may be advantageous in children with chronic kidney disease (CKD), in whom the cause of kidney failure sometimes remains unknown.

**Hypothesis and significance**

The implement of the new sequencing technologies would allow a very accurate study of the patients, it has well known how the genetic play a fundamental role in the development of an individual. Discover the genetic cause of a disease it could provide

new insight in the physiopathology of the condition and also provide a personalized care for the patient.

**Specific aims**

- Recruitment of patients from the Italian registry of Pediatric Dialysis (Coordinator dr. E Verrina IGG) specially patient from our Department.
- Molecular diagnosis by WES/Gene Panel
- Re-classification of patients by the result of genetic analysis

**Expected outcomes**

Whole-exome sequencing identified diagnostic mutations in a substantial number of adults with CKD of many causes. Further study of the utility of WES in the evaluation and care of patients with CKD in additional settings is warranted.

**Significance and innovation**

A personalized medicine is the future of the human science. It's based on a deep knowledge of the patients starting from the genetic profile. We could be able to decide better treatment and more accurate medical investigations for the patients and their families.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The molecular diagnosis of CKD can be crucial for the patients and for their family, it can potentially improve their clinical follow up allowing the precocious identification of different disorders and a specific genetic counseling that is the starting point of a real personalized medicine.

---

**Publications**

- 1) Bonanni A, Calatroni M, D'Alessandro M, Signa S, Bertelli E, Cioni M, Di Marco Eddi, Biassoni Roberto, Caridi Gianluca, Ingrassiotta G, Bertelli R, Di Donato A, Bruschi M, Canepa Alberto, Piaggio Giorgio, Ravani P, Ghiggeri Gian Marco. Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 2018; 84: 1238-1249. [IF: 3.838; IF Ministeriale: 6].
- 2) Boschetti E, D'Amato A, Candiano Giovanni, Righetti PG. Protein biomarkers for early detection of diseases: The decisive contribution of combinatorial peptide ligand libraries. Journal of Proteomics 2018; 188: 1-14. [IF: 3.722; IF Ministeriale: 3.6].
- 3) Bruschi M, Petretto Andrea, Vaglio A, Santucci L, Candiano Giovanni, Ghiggeri Gian Marco. Annexin A1 and Autoimmunity: From Basic Science to Clinical Applications. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 2018; 19: 1348. [IF: 3.687; IF Ministeriale: 6].
- 4) Bruschi M, Santucci L, Ravera S, Bartolucci M, Petretto Andrea, Calzia D, Ghiggeri Gian Marco, Ramenghi Luca A, Candiano Giovanni, Panfoli I. Metabolic Signature of Microvesicles from Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells of Preterm and Term Infants. Proteomics Clinical Applications 2018; 12(3): e1700082. [IF: 3.567; IF Ministeriale: 6].
- 5) Calzia D, Degan P, Caicci F, Bruschi M, Manni L, Ramenghi LA, Candiano G, Traverso CE, Panfoli I. Modulation of the rod outer segment aerobic metabolism diminishes the production of radicals due to light absorption. FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE 2018; 117:110-118. [IF: 6.02; IF Ministeriale: 4.8].

- 6) Caridi Gianluca, de Abreu IBR, Alves JA, Lugani F, Campagnoli M, Galliano M, Minchiotti L. A novel splicing mutation in the ALB gene causing analbuminaemia in a Portuguese woman. *PATHOLOGY* 2018; 50: 679-682. [IF: 3.068; IF Ministeriale: 3].
- 7) Caridi Gianluca, Maout A, Artan R, Campagnoli M, Lugani F, Abada MEA, Sayar E, Galliano M, Minchiotti L. Congenital Analbuminemia in Unrelated Algerian and Turkish Families is Caused by the Same Molecular Defect in the Albumin Gene. *Annals of Laboratory Medicine* 2018; 38: 185-188. [IF: 1.916; IF Ministeriale: 1].
- 8) Faraci Maura, Bagnasco Francesca, Leoni M, Giardino Stefano, Terranova P, Subissi L, Di Duca Marco, Di Martino Daniela, Lanino Edoardo. Evaluation of Chimerism Dynamics after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Nonmalignant Diseases. *BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION* 2018; 24: 1088-1093. [IF: 4.484; IF Ministeriale: 6].
- 9) Gaggero S, Bruschi M, Petretto Andrea, Parodi M, Del Zotto Genny, Lavarello Chiara, Prato C, Santucci L, Barbuto A, Bottino C, Candiano Giovanni, Moretta A, Vitale M, Moretta L, Cantoni C. Nidogen-1 is a novel extracellular ligand for the NKp44 activating receptor. *Oncolmmunology* 2018; 7: e1470730. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
- 10) Lata S, Marasa M, Li Y, Fasel DA, Groopman E, Jobanputra V, Rasouly H, Mitrotti A, Westland R, Verbitsky M, Nestor J, Slater LM, D'Agati V, Zaniew M, Materna-Kiryluk A, Lugani F, Caridi Gianluca, Rampoldi L, Mattoo A, Newton CA, Rao MK, Radhakrishnan J, Ahn W, Canetta PA, Bomback AS, Appel GB, Antignac C, Markowitz GS, Garcia CK, Kiryluk K, Sanna-Cherchi S, Gharavi AG. Whole-Exome Sequencing in Adults With Chronic Kidney Disease: A Pilot Study. *ANNALS OF INTERNAL MEDICINE* 2018; 168: 100-109. [IF: 19.384; IF Ministeriale: 11.63].
- 11) Panfoli I, Candiano Giovanni, Malova M, De Angelis L, Cardiello Valentina, Buonocore G, Ramenghi Luca Antonio. Oxidative Stress as a Primary Risk Factor for Brain Damage in Preterm Newborns. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6: 369. [IF: 2.335; IF Ministeriale: 4].
- 12) Panfoli I, Santucci L, Bruschi M, Petretto Andrea, Calzia D, Ramenghi Luca Antonio, Ghiggeri Gian Marco, Candiano Giovanni. Microvesicles as promising biological tools for diagnosis and therapy. *Expert Review of Proteomics* 2018; 15: 801-808. [IF: 3.489; IF Ministeriale: 4].
- 13) Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, Ghiggeri Gian Marco, Napodano P, D'Amico M, Stellato T, Brugnano R, Ravera F, Rolla D, Pesce G, Giovenzana ME, Londrino F, Cantaluppi V, Pregolato F, Volpi A, Rombolà G, Moroni G, Ortisi G, Sinico RA. Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *JOURNAL OF NEPHROLOGY* 2018; 31: 271-278. [IF: 2.724; IF Ministeriale: 2.4].
- 14) Rossi GM, Bonatti F, Adorni A, Alberici F, Bodria Monica, Bonanni A, Ghiggeri Gian Marco, Martorana D, Vaglio A. FCGR2A single nucleotide polymorphism confers susceptibility to childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome. *IMMUNOLOGY LETTERS* 2018; 193: 11-13. [IF: 2.436; IF Ministeriale: 1.6].
- 15) Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri Gian Marco, Gharavi AG. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION* 2018; 128: 4-15. [IF: 13.251; IF Ministeriale: 7.951].

- 16) Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P, Gianfreda D, Boccaletti V, Ghiggeri Gian Marco, Moroni G. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *AUTOIMMUNITY REVIEWS* 2018; 17: 912-918. [IF: 8.745; IF Ministeriale: 3.6].
- 17) Wong MCY, Damasio Maria B, Piaggio Giorgio, Mattioli Girolamo. Response to "Re Hydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy". *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14(2): 204. [IF: 1.935; IF Ministeriale: 2].
- 18) Wong MCY, Piaggio Giorgio, Damasio Maria Beatrice, Molinelli C, Ferretti SM, Pistorio A, Ghiggeri G, Degl'Innocenti ML, Canepa A, Incarbone V, Mattioli G. Hydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy. *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14: e1-68. [IF: 1.935; IF Ministeriale: 4].

---

**U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019***“Becoming 2.0”***Objective**

This project is the pursuit of *Saper essere per saper fare* (FAMI 2016-2018), whose main goal was to support and implement health care and psychological support to asylum seekers, refugees and unaccompanied foreign minors in vulnerable conditions. Furthermore, it intends to consolidate networking among reception centers, training sessions for health operators (organized by IOM – International Organization for Migration), health promotion interventions, containment of improper access to ER (Emergency Room) and psychosocial centers.

**Description**

In 2016, Liguria received 5787 asylum seekers (3% of immigrants in Italy according to Immigration Statistical Dossier). 2400 were hosted in facilities in Genoa. Most of asylum seekers were from Nigeria, Mali, Gambia and Bangladesh. 517 were housed in SPRAR (Sistema di Protezione per Richiedenti Asilo e Rifugiati – Protection system for refugees and asylum seekers) centers, all the others in reception centers set up by local authorities. The 2017 Immigration Statistical Dossier created by the IDOS Study and Research Center focuses on the risks faced by migrants blocked in Ventimiglia on their attempt to cross the border between Italy and France. In this context migrants (in particular women and children/unaccompanied minors) are prone to traumatic events such as physical or sexual violence by authorities or communities, incarceration/kidnapping, family violence, and ill treatment by authorities, smugglers or others.

Emergency room often represents the reference point for migrants, even though it is not the most suitable place to cope with their social and/or psychological needs.

Many asylum seekers are physically and psychologically traumatized by war, war-like conditions and political or ethnic oppression. Furthermore, acute and chronic healthcare problems may not only occur as the direct result of violence, but may also be due to the absence of functioning and reliable health care systems in their country of origin.

The mental wellbeing of asylum seekers needs special attention, and that interventions should be developed to prevent the consolidation of psychiatric morbidity.

A lack at institutional level has been underlined by the previous project (*Saper essere per saper fare* – FAMI 2016-2018), so that it seems compulsory to increase the multidisciplinary approach to the migrant population involving different professional figures (doctors, psychologists, nurses, cultural mediators, translators, volunteers).

**Internal collaborations**

UOSD of Psychology IRCCS Giannina Gaslini – Genova

**External collaborations**

Azienda Sanitaria Locale n. 3 Genovese, Azienda Sanitaria Locale n. 4 Chiavarese, Azienda Sanitaria Locale n. 1 Imperiese, Galliera Hospital - Genova

**Tasks to reach the specific aims**

- Consolidation and implementation of the previous model (Saper essere per saper fare – FAMI 2016-2018) in order to offer a psychological support service to asylum seekers/refugees/unaccompanied minors, including psychiatric patients
- Organization by IOM (International Organization for Migration) of training sessions dedicated to health workers and to all the figures involved in the care of refugees
- Immediate psychological assistance intervention and consequent individual and/or group work with patients with particular problems to contain. Prevention of post-traumatic stress disorder (PTSD)
- Development of health communicator network to address health literacy needs of migrant communities—thereby improving access to health information and to appropriate health care
- Development of health promotion interventions in collaboration with refugee families
- Containment of improper access to ER
- Data collection and processing with subsequent divulgation to all the institutional figures involved in the project

**Background**

Migration is an increasingly important global issue. Provision of a high quality of care regardless of cultural background is challenging both for physicians and policymakers. Currently migrants often receive poorer care than the indigenous population. Therefore, measures to improve care for migrants are urgently needed. Previous research has found that forcibly displaced people face multiple emotional, psychological and medical hardships, as well as nutritional deficiencies. Clinical studies of refugees in general reveal that many suffer serious mental health problems as a result of forced displacement, such as depression, schizophrenia, post-traumatic stress disorder, psychosis and suicidal tendencies. While displacement generates threats to the well-being of refugees, social interventions and collective responses may in fact mitigate the experience of trauma and promote better health.

**Hypothesis and significance**

The subjects involved in the project, after the basic health screening which is usually carried out for migrants, require particular attention as carriers of fragility and specific needs that can not always be fully understood by the reception structures. The territorial system of services and health operators involved in welcoming and taking care of the recipients of the project must be strengthened. Professional figures already basically trained according to the specific aims of the previous project (Saper essere per saper fare – FAMI 2016-2018) are expected to deepen their knowledge and competence in order to support the asylum seekers/refugees/unaccompanied minors, (including psychiatric patients) in the elaboration of their experience, trauma and loss of reference points.

**Specific aims**

- Network between the involved centers, collaboration with the multidisciplinary work team (psychiatrists, health operators, lawyers,...)
- Management of asylum seekers, refugees and unaccompanied foreign minors in vulnerable conditions (with particular reference to post-traumatic and socio-

- psychological disorders), evaluation of therapeutic goals, which may be tailored according to the needs of each individual case
- Training sessions for health operators, health promotion interventions, containment of improper access to ER, specific pathways to dedicated structures especially for psychiatric cases
  - Early identification and take-charge of difficult cases

**Expected outcomes**

Training health workers in cultural competence can help to ensure an open, welcoming, and respectful approach and reduce uncertainty for all involved. Moreover, identifying appropriate networks to take care of migrants with special needs is important. Migrant families may face difficulties in organizing, accessing, and financing the care their special needs children require. Furthermore, health professionals and interpreters may need support when dealing with emotionally difficult cases, such as when treating patients with a history of violence. Providers may also be uncertain about the medical care of conditions encountered in migrants that are less common in the local population. Identifying existing guidelines, practices, and colleagues experienced in the care of migrants can help in these situations.

**Significance and innovation**

Professionals and volunteers working with migrant children and families should undergo training in cultural competence. Training in cultural competence should be made a standard part of medical and allied health worker training. Furthermore, all institutions working with migrant children and families should require and provide cultural competency training to employees. Recognizing that issues of language and interpretation make it difficult for migrants to interact with medical staff, more attention should be placed on language training and cultural integration to enable the delivery of effective medical support. The financial and availability constraints to these services (training in cultural competences, etc.), often present barriers to their use. Information is essential to the effective delivery of services. This project is intended to continue the work of the previous one, in order to offer specific competences to health operators and to address migrants and asylum seekers to the required health services.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Important barriers to care in Europe unaccompanied minors, undocumented migrants, refugees and asylum seekers include language barriers, lack of professional medical interpreters and variable cultural competence of health personnel. Health workers may lack knowledge or experience in caring for children on the move, may be unaware of their health rights and may lack guidance on the health needs and risks of the newly arrived population. The International Society for Social Pediatrics and Child Health released a position paper characterizing these barriers and providing recommendations for health policy, healthcare, research and advocacy. These recommendations can serve as a guide for organizations seeking to improve the health and well-being of children on the move (Child Care Health Dev. 2018;44:161–170). Our project is intended to offer specific competences to our local health personnel, to create a network among local centers and to address migrants and asylum seekers to the most appropriate required health services.

---



### Schedule of research activities to be carried out in 2019

*“Proteomic and metabolomic studies in exosomes isolated from peritoneal effluents of uremic children and immunological analysis of cellular elements present in those effluents”*

#### **Description**

The study consists of the proteomic and metabolomic characterisation of exosomes (ES) purified by peritoneal effluent (EP) of paediatric patients with terminal kidney failure being treated with chronic peritoneal dialysis in order to obtain information useful to better understand the pro-inflammatory role on the peritoneal membrane of dialysis solutions in long-term dialysis.

ES are nanovesicles that are released from all cells and are present in all bodily fluids. Their composition and function is extremely heterogeneous and is dependent on the physiological conditions of the organism-cell manufacturer.

Multiple functions have been identified including: transport of cell-cell/cell-organ information through mRNAs and miRNAs; angiogenesis; antimicrobial activity in the urinary tract; involvement in inflammatory processes

There are no studies on the composition and function of ES present in the EP of paediatric patients in relation to long-term peritoneal dialysis therapy. Recent studies we have carried out on the characterisation of ES of other biological liquids have allowed us to develop a highly reproducible method for their purification (J Proteomics 2015, 112) and for the identification of their important biochemical activity (Expert Rev Proteomics 2015,12).

The knowledge gained with the protein characterization studies of the EP (Nephrol Dial Transplant 2011,26; J Proteomics 2015,116) is a starting point for this study. Characterisation of the protein expression profile of ES in EP and evaluation of the functionality of the electron transport chain will determine the biological role of these nanovesicles and assess their use as sensors of inflammatory state and the progression of damage to peritoneal fibrosis.

Since the year 2018, immunological analysis of cellular elements (e.g. Natural Killer and macrophage lymphocytes) that can be collected from the peritoneal effluent of patients examined in this study to assess the inflammatory state induced by the condition of uremia and contact with devices and solutions used in peritoneal dialysis has also been included in this research project.

In 2019, the collection of peritoneal effluent samples from the two groups of patients with terminal kidney failure and chronic peritoneal dialysis that will be compared (patients with focal glomerulosclerosis versus patients with other basic kidney disease) and clinical data of patients included in the study by our Center and the Padua Centre (See External Collaborations).

Recently, the G. Gaslini Institute purchased an Orbitrap Q-Exactive mass spectrometry (ThermoFisher, USA), a tool specifically dedicated to characterizing the metaboloma of biological samples such as serum, urine, liquor, peritoneal liquid, saliva, supernatants of cell cultures. The characterization of the metaboloma takes place through fragmentation measurements in mass spectrometry and the identification of the metabolite takes place through the determination of molecular weight, electrical charge and chromatographic retention time

Depending on the experimental conditions, the electrical charge and retention time of each compound changes, making identification very complex. Currently there are no experimental identification databases, so each laboratory must build one if it is to identify with certainty every chromatographic peak (corresponding to a metabolite). In addition, possible "interfering" such as medications taken by patients during treatment should be considered.

So, it was necessary to build experimental "librarys" of metabolites and drugs. At first, mixes of metabolite standards and drugs in use at this Institute were purchased by the different manufacturers and/or set up. Then the experimental conditions (chromatography setting and the deduction trap) were set that allowed the best separation of these mixes (viewing as many chromatographic peaks as possible and the maximum distinction between them).

Finally, for each individual molecule/drug, individual measures were made to "map" how each individual metabolite/drug fragments into its individual compounds. Currently, we have finished the mapping phase and started comparing our libraries with several biological samples, including peritoneal effluent (EP), so that we can identify the largest number of chromatographic peaks (metabolites) that characterize each sample and thus define its metabolome.

This will allow us to define the metabolomic finger print of each biological sample. The next step will be the definition of the "finger print" of healthy subjects (the metaboloma has a biological variability of about 80%) in order to build "librarys" that can be compared with the different pathologies studied at this institute. After this phase of setting you can start the part of characterization of the EPs.

The beginning of the characterization of the EP exosomes proteome and EP metabolome is limited by the recruitment of all the samples that make up the study. Currently, you cannot remove the "batch effect" from mass spectrometry measurements, so once an analysis is done, no more measures can be added. Once the sample recruitment is complete, it will be possible to proceed with the experimental part of characterization and analysis.

In parallel with this study, we will continue to work with the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry (IPPN) and the Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Heidelberg (Heidelberg, Germany) to assess the histological alterations that peritoneal membrane undergoes due to contact with dialysis solutions of different formulation.

#### **Internal Collaborations**

The G. Gaslini Institute's Core Mass Spectrometry Facility participates in the study by identifying proteins in exosomes.

The Laboratory of Clinical and Experimental Immunology will be involved for immunological assessments.

#### **External Collaborations**

The Laboratory of Biochemistry of the University of Genoa (Head Prof. Isabella Panfoli) is an active part of this project with regard to the study of particular metabolic activities identified in exosomes.

The Peritoneal Dialysis Service of the Unit of Nephrology, Dialysis and Kidney Transplantation, Department of Pediatrics, University of Padua for the collection of peritoneal effluent samples to be analyzed.

**Tasks to reach the specific aims**

During the year 2019, the collection of peritoneal effluent (PE) samples from pediatric patients with end-stage renal disease (ESRD) and on maintenance peritoneal dialysis (PD) treatment will be completed with the aim of studying two groups of patients of comparable size: Group 1. Patients with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Group 2. Patients with primary renal disease other than FSGS. For each patient enrolled in the study, PE samples are obtained from the dialysate discharged at the end of a 4-hour peritoneal equilibration test performed with a 1,200 ml/m<sup>2</sup>/BSA (body surface area) peritoneal fill volume of a 2.27% glucose PD solution.

Purification of exosome fraction obtained from PE samples using ultracentrifugation method and characterization of its dimension and immunological profile using respectively dynamic light scattering and western blot methods.

Mass spectrometry experimental conditions setting to maximize the discrimination between each chromatography peak and its identification in PE samples. This step is essential to make a “library” of metabolites and to characterize the metabolome of PE and its changes in relation to patient’s primary renal disease and/or the duration of maintenance PD treatment.

**Background**

In children with ESRD and on maintenance peritoneal dialysis (PD), clinical concerns do exist about the harmful effects of prolonged exposure of the peritoneal membrane (PM) to standard PD solutions with high glucose and lactate concentration, low pH, high osmolarity, and high level of glucose degradation products. In fact, the results of a series of experimental and clinical studies support the notion that PM hypervascularization and fibrosis observed during long-term PD are due, even not exclusively, to acute and chronic toxicity of PD solutions. In addition, peritoneal infections exacerbate the peritoneal transformation processes, i.e. progressive loss of the mesothelial cell monolayer, mesothelial-to-endothelial transition, submesothelial thickening and fibrosis, and capillary proliferation. These changes result in progressive increase in the transporter status of the PM, ultimately leading to PM fibrosis and to failure of PM capability of fluid and solute removal.

**Hypothesis and significance**

Peritoneal membrane modifies as response to the environmental changes that are induced by the uremic condition of the patient plus the continuous exposure to PD solutions. Peritoneal function test provides information for PD prescription, where changes in peritoneal transport parameters can be followed allowing identification of the presence of PM failure. Unfortunately, such tests solely reflect the vascular component of the PM, and do not provide sufficient information on changes in the peritoneal tissue, e.g. mesothelium and interstitium. This morphological condition is especially of great importance, because structural alterations to the PM are partly responsible for the loss in efficacy of PD therapy. The biochemical composition of the PE offers candidate PM integrity biomarkers. Unfortunately, the majority of PE biomarkers is not cell-specific enough or lack proven clinical validity, and are therefore inefficient representatives of PM integrity. Hence, there is a need for tools that are able to monitor the ongoing pathophysiological events closely.

**Specific aims**

The main objectives of this study are the following:

1. Characterization of exosomes obtained from the peritoneal effluent of children treated with maintenance peritoneal dialysis.
2. Evaluation of differences in PE exosome characterization according to patients' primary renal disease and/or the duration of maintenance peritoneal dialysis.
3. Evaluation of differences in the metabolome of PE according to patient's primary renal disease and/or the duration of maintenance peritoneal dialysis.
4. Identification of potential early diagnostic markers of peritoneal membrane fibrosis and/or sclerosis.

**Expected outcomes**

From the scientific point of view, the characterization of the exosomes obtained from the PE and the metabolome of PE obtained from pediatric patients treated with PD may increase our knowledge of PM morphology and function, and its changes with time on PD.

From the clinical point of view, it would be of great help for the care of PD patients to increase our knowledge on the effect of glucose and other components of the currently employed PD solutions on the release of exosomes from the different cells that are present in the peritoneal environment. Furthermore, the development of a non-invasive monitoring tool that has the capacity to timely detect PM alterations and predict PD-related complications would be of great value. In particular, it would be very useful to identify those pediatric PD patients who are at particularly high risk of infectious complications and/or of developing morphological and functional changes of the PM which can hamper the prosecution of the PD treatment.

**Significance and innovation**

Prediction of peritoneal fibrosis by means of reliable biomarkers obtained from PD effluent represents a key clinical objective. We believe that investing in a novel monitoring strategy within PD pediatric patient care will improve patient outcome and survival in general, but especially for those children in whom hemodialysis and/or renal transplantation are temporarily or permanently unfeasible owing to uremia and dialysis related complications and/or non-renal comorbidities.

Furthermore, a metabolomic approach to the study of PE represents an interesting innovation in the field of PM morphology and function evaluation.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

If, as expected, the proteomic characterization of exosomes and the metabolomic characterization PE of patients treated with PD will prove to be feasible and reliable enough to become a non-invasive monitoring tool to early detect peritoneal membrane alterations and predict PD-related complications, a significant saving of resources will be possible in term of diagnostic procedures, therapeutic interventions and patient hospitalization.

The improvement of our ability to preserve PM morphology and function along PD treatment will be of particular value for children with ESRD for whom a long duration of chronic renal replacement therapy is expected. In fact, for pediatric ESRD patients PD may represent not only the first line dialysis modality while awaiting for renal transplantation, but also an effective dialysis option after the possible loss of a renal graft.

## Publications

- 1) Bakkaloğlu SA, Özdemir Atikel Y, Paglialonga F, Stefanidis CJ, Askiti V, Vidal E, Ariceta G, Melek E, Verrina Enrico, Printza N, Vondrak K, Zurowska A, Zagozdzon I, Ekim M, Özmert EN, Dufek S, Jankauskiene A, Schmitt CP, Lévai E, Vande Walle J, Canpolat N, Holtta T, Fischbach M, Klaus G, Aufricht C, Shroff R, Edefonti A. Vaccination Practices in Pediatric Dialysis Patients Across Europe. A European Pediatric Dialysis Working Group and European Society for Pediatric Nephrology Dialysis Working Group Study. *NEPHRON* 2018; 138: 280-286. [IF: 2.203; IF Ministeriale: 2].
- 2) d'Annunzio Giuseppe, Beccaria A, Pistorio Angela, Verrina Enrico, Minuto Nicola, Pontremoli R, La Valle A, Maghnie Mohamad. Predictors of renal complications in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: A prospective cohort study. *JOURNAL OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS* 2018; 32: 955-960. [IF: 2.792; IF Ministeriale: 2].
- 3) Schaefer B, Bartosova M, Macher-Goeppinger S, Sallay P, Vörös P, Ranchin B, Vondrak K, Ariceta G, Zaloszyk A, Bayazit AK, Querfeld U, Cerkauskiene R, Testa S, Taylan C, VandeWalle J, Yap Y, Krmar RT, Büscher R, Mühlig AK, Drozd D, Caliskan S, Lasitschka F, Fathallah-Shaykh S, Verrina Enrico, Klaus G, Arbeiter K, Bhayadia R, Melk A, Romero P, Warady BA, Schaefer F, Ujszaszi A, Schmitt CP. Neutral pH and low-glucose degradation product dialysis fluids induce major early alterations of the peritoneal membrane in children on peritoneal dialysis. *KIDNEY INTERNATIONAL* 2018; 94: 419-429. [IF: 8.429; IF Ministeriale: 3.6].
- 4) Severino Mariasavina, Giacomini T, Verrina Enrico, Prato G, Rossi Andrea. Reversible cerebral vasoconstriction complicating cerebral atherosclerotic vascular disease in Schimke immuno-osseous dysplasia. *NEURORADIOLOGY* 2018; 60(9): 885-888. [IF: 2.346; IF Ministeriale: 2].
- 5) Vidal E, Chesnaye NC, Paglialonga F, Minale B, Leozappa G, Giordano M, Gianoglio B, Corrado C, Roperto RM, Chimenz R, Mencarelli F, Ratsch IM, Murer L, Verrina Enrico; Italian Registry for Paediatric Chronic Dialysis. A propensity-matched comparison of hard outcomes in children on chronic dialysis. *EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS* 2018; 177: 117-124. [IF: 2.242; IF Ministeriale: 3.2].
- 6) Willem L, Knops N, Mekahli D, Cochat P, Edefonti A, Verrina Enrico, Groothoff J, Lagae L, Pirenne J, Dobbels F, Borry P, Van Geet C, Levtchenko E. Renal Replacement Therapy in children with severe developmental disability: guiding questions for decision-making. *EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS* 2018; 177: 1735-1743. [IF: 2.242; IF Ministeriale: 2.4].
- 7) Yalcinkaya F, Bonthuis M, Erdogan BD, van Stralen KJ, Baiko S, Chehade H, Maxwell H, Montini G, Ronnholm K, Sørensen SS, Ulinski T, Verrina Enrico, Weber S, Harambat J, Schaefer F, Jager KJ, Groothoff JW. Outcomes of renal replacement therapy in boys with prune belly syndrome: findings from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *PEDIATRIC NEPHROLOGY* 2018; 33: 117-124. [IF: 2.627; IF Ministeriale: 3].

### Schedule of research activities to be carried out in 2019

*“Genius-Genetic Innovation To Understand Stroke. NGS per la diagnosi genetica, la terapia e il follow-up multispecialistico dei bambini con stroke”*

#### **Description**

We will study with Next Generation Sequencing (NGS) at least 50 patients with idiopathic stroke (after parent/guardian informed consent), with screening of 103 mendelian loci known as cause of pediatric stroke through a PGMtm platform for targeted resequencing. In negative cases, we will perform whole exome sequencing (WES) in the proband and in the parents in order to identify new disease genes. This second phase will allow, besides the generation, analysis, verification, interpretation of data, genotyping of variants through bioinformatic algorithms, filtering through databases of common variants, and ultimately the verification of candidate variants through gold-standard methods (Sanger sequencing) and the biological interpretation of verified variants. Concerning the multidisciplinary approach, we plan to organize a dedicated follow-up centre allowing integrated care for the patient and family by a specialist team. The quality of care and research will be implemented thanks to the use of state-of-the-art rehabilitation methods (gait analysis, robotics, priming, augmented reality) and neuroradiological methods (MR 3Tesla). Multimodal techniques, with the use of a new 3T MR will be used to analyse in greater detail the brain structure in order to identify macro- and microscopic anomalies of structure and perfusion, and to study connectivity.

#### **Internal Collaborations**

U.O.C. Genetica Molecolare, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Neurologia, U.O.C. Terapia Fisica e Riabilitazione

#### **Background**

A wide range of arteriopathies has been reported in children with PXE, including intra- and extra-cranial aneurysms, arterial stenosis, tortuosity, and occlusion. Of note, cerebral arteriopathies are among the most frequent causes of pediatric stroke in children, and currently represent the strongest predictors of arterial ischemic stroke recurrence in this age group. With the advent of high-quality next-generation sequencing (NGS) extended panels, pediatric early onset stroke is emerging as genetically determined in a large number of cases.

#### **Specific aims**

We will continue the enrolment of children with idiopathic stroke in order to study genetic background (either by means of NGS or WES).

We will also continue the multidisciplinary approach to these complex patients.

#### **Expected outcomes**

Identify genetic markers in cases of idiopathic stroke. Improve care of these patients based on the clinical sequelae of the previous event.

#### **Significance and innovation**

Further genetic studies on these rare conditions may improve our understanding of the idiopathic pediatric stroke.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Patients with idiopathic stroke will have a multidisciplinary care through a dedicated follow-up clinic. Insights on the patho-physiology of the event may help in the prevention and/or treatment of these conditions.

---

*“Management and implementation of registries for rare diseases and conduction of observational studies for the diagnosis of rare diseases of metabolism and other congenital defects”*

**Description**

Management and implementation of registries for rare diseases and conduction of observational studies for the diagnosis of rare diseases of metabolism and other congenital defects.

**Tasks to reach the specific aims**

We will continue the collaboration with the international registries on rare diseases.

**Background**

Clinical, genetic and biochemical data on patients affected by rare diseases need to be stored in international registries in order to get more significant insights about the patho-physiology as well treatment options on the specific disease.

**Hypothesis and significance**

Continue the recruitment of patients with rare diseases in order to increase knowledge on the specific condition.

**Specific aims**

Allow medical, genetic biochemical and epidemiologic research on rare diseases.

**Expected outcomes**

Discovery or better understanding of pathways of and/or treatment for rare diseases.

**Significance and innovation**

Only international registries allow the access to significant number of patients with specific rare conditions.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The better understanding of patho-physiology of rare diseases can allow the discovery of novel therapeutic approaches with better care for these unfortunate patients.

---

**Publications**

- 1) Bertamino Marta, Severino Mariasavina, Grossi A, Rusmini Marta, Tortora Domenico, Gandolfo Carlo, Pederzoli S, Malattia Clara, Picco Paolo Pietro, Striano Pasquale, Ceccherini Isabella, Di Rocco Maja; Gaslini Pediatric Stroke Group. ABCC6 mutations and early onset stroke: Two cases of a typical Pseudoxanthoma Elasticum. European Journal Of Paediatric Neurology 2018; 22: 725-728. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 2) Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, Di Rocco Maja, 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 Molecules And Diseases* 2018; 68: 203-208. [IF: 1.836; IF Ministeriale: 1].
- 3) Di Rocco Maja, Pisciotta L, Madeo Annalisa, Bertamino Marta, Bertolini S. Long term substrate reduction therapy with ezetimibe alone or associated with statins in three adult patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13: 24. [IF: 3.607; IF Ministeriale: 4].
  - 4) Di Rocco Maja, Rusmini M, Caroli Francesco, Madeo Annalisa, Bertamino Marta, Marre-Brunenghi Giorgio, Ceccherini I. Novel spondyloepimetaphyseal dysplasia due to UFSP2 gene mutation. *CLINICAL GENETICS* 2018; 93: 671-674. [IF: 3.512; IF Ministeriale: 4].
  - 5) Doyard M, Bacrot S, Huber C, Di Rocco Maja, Goldenberg A, Aglan MS, Brunelle P, Temtamy S, Michot C, Otaify GA, Haudry C, Castanet M, Leroux J, Bonnefont JP, Munnich A, Baujat G, Lapunzina P, Monnot S, Ruiz-Perez VL, Cormier-Daire V. FAM46A mutations are responsible for autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Journal Of Medical Genetics* 2018; 55: 278-284. [IF: 5.751; IF Ministeriale: 3.6].
  - 6) Galimberti C, Madeo Annalisa, Di Rocco Maja, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44: 133. [IF: 1.776; IF Ministeriale: 3.2].
  - 7) Madeo Annalisa, Garaventa Alberto, Sementa Angela Rita, Suffia C, Di Rocco Maja. The unusual association between Neuroblastoma and Gaucher Disease: Case report and review of the literature. *Blood Cells Molecules And Diseases* 2018; 68: 106-108. [IF: 1.836; IF Ministeriale: 2].
  - 8) 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 Maja, 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* 2018; 109: 285-290. [IF: 4.455; IF Ministeriale: 3.6].
  - 9) Parini R, Broomfield A, Cleary MA, De Meirleir L, Di Rocco Maja, Fathalla WM, Guffon N, Lampe C, Lund AM, Scarpa M, Tytki-Szymanska A, Zeman J. International working group identifies need for newborn screening for mucopolysaccharidosis type I but states that existing hurdles must be overcome. *ACTA PAEDIATRICA* 2018; 107: 2059-2065. [IF: 2.58; IF Ministeriale: 1.8].
  - 10) Parini R, De Lorenzo P, Dardis A, Burlina A, Cassio A, Cavarzere P, Concolino D, Della Casa R, Deodato F, Donati MA, Fiumara A, Gasperini S, Menni F, Pagliardini V, Sacchini M, Spada M, Taurisano R, Valsecchi MG, Di Rocco Maja, Bembi B. Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13: 32. [IF: 3.607; IF Ministeriale: 2.4].
  - 11) Stagnaro M, Pisciotta L, Gherzi M, Di Rocco Maja, Gurrieri F, Parrini E, Prato G, Veneselli Edvige, De Grandis Elisa. ATP1A3 spectrum disorders: A video-documented history of 7 genetically confirmed early onset cases. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 264-271. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].



- 12) Ylki-Szymańska A, De Meirleir L, Di Rocco M, Fathalla WM, Guffon N, Lampe C, Lund AM, Parini R, Wijburg FA, Zeman J, Scarpa M. Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment. *ACTA PAEDIATRICA* 2018; 107: 1402-1408. [IF: 2.58; IF Ministeriale: 3.6].

---

**U.O.S.D. Centro di Trapianto di Midollo Osseo**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Allogenic hematopoietic stem cell transplantation for oncologic and non oncologic diseases in pediatric age”*

**Internal Collaborations**

U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, U.O.C. Laboratorio Cellule Staminali Postnatali e Terapie Cellulari, U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

**External Collaborations**

U.O.C. Immunologia, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino- IST, Genova IBMDR e Laboratorio Tipizzazione Tissutale, Ospedale Galliera, Genova

**Tasks to reach the specific aims**

About 30 to 35 children with malignant and non malignant diseases are referred each year to the HSCT Unit with the purpose to proceed with transplant and are nursed in a dedicated 6-bed section with all pediatric specialists and services available on site. The cooperation with the Hystocompatibility Lab and the Italian/International Bone Marrow Donor Network WMDA ensure the possibility to search for an unrelated donor in pts lacking a matched sibling, and the cooperation with the internal and external Immunology facilities provides all tasks to evaluate KIR genotyping and other immunological variables in the donor-recipient pairs, in either unrelated and haplo setting. Internal facilities for HSCT collection and stem cell manipulation according to GMP standards are available and guarantee all the procedures requested for stem cell manipulation, selection and cryopreservation.

**Background**

A variety of pediatric diseases can be cured by allogeneic HSCT. More than 70% of pts lack an HLA-matched relative and must proceed with alternative donors, either unrelated or mismatched related. Major obstacles for the success of these procedure are: a) the absence of an adequate unrelated donor (10/10 HLA-matched by HR typing: MUD) or it's unavailability within a time frame compatible with the urgency of the procedure; b) the occurrence of severe immunological (acute/chronic GVHD), toxic (preparative regimen and treatment-related) or infectious complications. Improvements in each of these different fields (donor selection, treatment and prevention of both GVHD and infectious complications, patient conditioning) are expected to reduce transplant-related mortality and morbidity and to increase overall survival.

**Hypothesis and significance**

The outcome (overall and event-free survival: OS, EFS) of pediatric recipients of allogeneic HSCT by an alternative donor can be improved to values above 80% by: a) the inclusion of KIR genotyping in the donor selection algorithm in both the unrelated and haploidentical setting; b) the use of two different platform for haploidentical transplant: TCR $\alpha\beta$ /CD19 negative selection in non-neoplastic disease and post-transplant cyclophosphamide in neoplastic diseases; c) the use of novel drugs and cellular approaches for the prevention and treatment of immune-mediated and viral infectious complication of

**Specific aims**

- a. To offer the possibility to proceed to HSCT to all children that can be cured by allogeneic HSCT, regardless to the availability of a match-related or unrelated donor.
- b. To compare results of transplants performed from a MUD or from a mismatched (haploidentical) relative with two different platforms and to evaluate the role of KIR genotyping in donor selection.
- c. To evaluate 1) JAK2 inhibitors in the treatment of refractory GVHD 2) cellular approaches in the treatment of resistant viral complications, and their impact on TRM, OS and EFS.

**Expected outcomes**

We expect to enroll 15 new pts in 2019 who will receive HSCT from either a MUD or an haplo donor, and then evaluate the impact of donor source and of KIR genotyping in the whole group transplants performed over the last 5 years in those 2 categories, and to publish results.

**Significance and innovation**

To provide additional data for the decision making process of donor selection in children lacking a match-related donor and in need of allogeneic HSCT.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

If the hypothesis of a reduced TRM and increased OS/ EFS with the proposed approach will be confirmed, it will translate in a benefit for the patients, the scientific community and SSN.

---

### Schedule of research activities to be carried out in 2019

*“Clinical and biological studies in hemophilic children and adolescents with special focus on monitoring of hemophilic arthropathy in the era of extended half-life concentrates and non-substitution therapies”*

#### Description

1. Selection of pediatric and adolescent hemophilic patients with severe (<1%) or moderate (1-5%) factor deficiencies.
2. Evaluation of functional and anatomic status in pediatric hemophilic patients before and after switching to extended half-life factor VIII or IX concentrates using articular US and gait analysis, checking possible differences in moderate and severe hemophilia between patients receiving prophylaxis and patients treated on demand, and in occasion of switch to another product.
3. In-depth imaging study (US, X-ray, or MR) of joints with pathological gait analysis.
4. Compilation of validated clinical scores (HJHS) and quality of life scores (EQ-5D-5L) appropriate for age.

#### Internal Collaborations

U.O.C. Radiologia, U.O.C. Ortopedia, U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione

#### External Collaborations

Policlinico di Milano, Ospedale Regina Margherita, Private Practice for Prevention, Rehabilitation and Orthopaedics, Bonn, Germany, Radiologia S. Martino

#### Tasks to reach the specific aims

- Patients selection and filling of workflow list
- Scheduling of follow up visits and functional assessment
- Analysis of functional evaluation and selection of patients candidate to imaging studies
- Choice and scheduling of imaging studies
- Global joint health assessment and comparison with treatment regimen and adherence

#### Background

Hemophilia is a chronic disease characterized by coagulation impairment due to total or partial defect of clotting either Factor VIII (hemophilia A) or Factor IX hemophilia B). The consequence of the defect is the development of spontaneous or post traumatic bleedings.

The worst consequence of the disease is the progressive arthropathy due to recurrent bleedings in joints.

In the last decades the use of continuous prophylactic treatment with coagulation factor concentrates highly improved the protection of patients toward the development of arthropathy. Nevertheless some patients develop joint disease despite apparent well conducted prophylaxis.

**Hypothesis and significance**

New extended half life concentrate of Factor VIII and Factor IX offer to patient with hemophilia receiving prophylactic treatment the opportunity to prolong the interval of routine endovenous injections up to 5 days for hemophilia A and two weeks for hemophilia B. However such a prolongation of the interval imply a prolonged time with low factor activity in the days before the next injection. This could increase the risk for subclinical bleeding and consequent joint damage.

On the other hand some moderate patients (2-5 % of activity of FVIII or FIX) as well as some severe patients with a low bleeding phenotype do not receive prophylaxis. Also in these setting it is possible to develop subclinical joint bleedings.

**Specific aims**

Early identification of subclinical bleedings and subsequent joint damage.

**Expected outcomes**

Prevention of hemophilia arthropathy through tailored prophylaxis and improved adherence to treatment.

**Significance and innovation**

Gait analysis has been rarely used in hemophilia; this non radiation approach will help indentifying subclinical joint damage.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Decrease of treatment and disability costs in hemophilia.

---

*“Stroke and thrombosis in children”***Description**

Retrospective analysis of cases of thrombosis and stroke at the Istituto Gaslini and identification of risk factors.

**Internal Collaborations**

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 Interventistica, U.O.C. Ortopedia; U.O.C. Pronto Soccorso

**External Collaborations**

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Ospedale Pediatrico Regina Margherita

**Tasks to reach the specific aims**

Analysis of the database of neonates and children who were evaluated from thrombosis and hemostasis specialists from 2010 to 2018 at Giannina Gaslini Institute.

Selection of patient reported to have Venous thromboembolism or arterial Ischemic stroke.

Identification of the antithrombotic drugs given for treatment or prophylaxis.

Evaluation of the outcome of antithrombotic treatments.

Identification of the risk factors for thromboembolism or stroke.

Development of dedicated protocol for prevention.

**Background**

Thromboembolism and stroke are rare in children but lead to significant morbidity and mortality, and are increasingly diagnosed in children over the last decades.

Venous thromboembolism is mainly recognized in hospitalized newborns and children with an incidence up to 50/10000 admissions.

The development of thrombotic complication in hospitalized children can lead to significant increase of the length and cost of hospital stay.

There are not controlled studies for the treatment of pediatric thrombosis and stroke but recommendations are often extrapolated from adult guidelines. Consequently most cases are treated on an individual basis.

Besides, there is no consensus on the risk factors leading to development of thrombosis in neonates and children and therefore there are not established guidelines for thromboprophylaxis in neonates and children.

**Hypothesis and significance**

Thromboprophylaxis at our site is now given on individual basis; the identification of patients prone to develop thrombosis and risk factors will allow encoding specific protocols with more appropriate use of preventive mechanical devices and drugs.

**Specific aims**

To individualize the risk factors for thromboembolism and stroke in neonates and children.

To improve the appropriateness of mechanical and pharmacological antithrombotic prophylaxis prescription.

To define protocol for prevention specific for our site.

**Expected outcomes**

Definition of prophylaxis protocols.

Reduction of the incidence of thrombotic complications.

**Significance and innovation**

The analysis of the outcome of antithrombotic treatment will allow to define institutional treatment protocols with more appropriate use of anticoagulants and thrombolytic agents.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Thrombosis in hospitalized children impacts negatively on the outcome of care and leads to increased hospital stay, high costs and high incidence of post thrombotic syndrome.

Stroke in children leads to high morbidity and mortality.

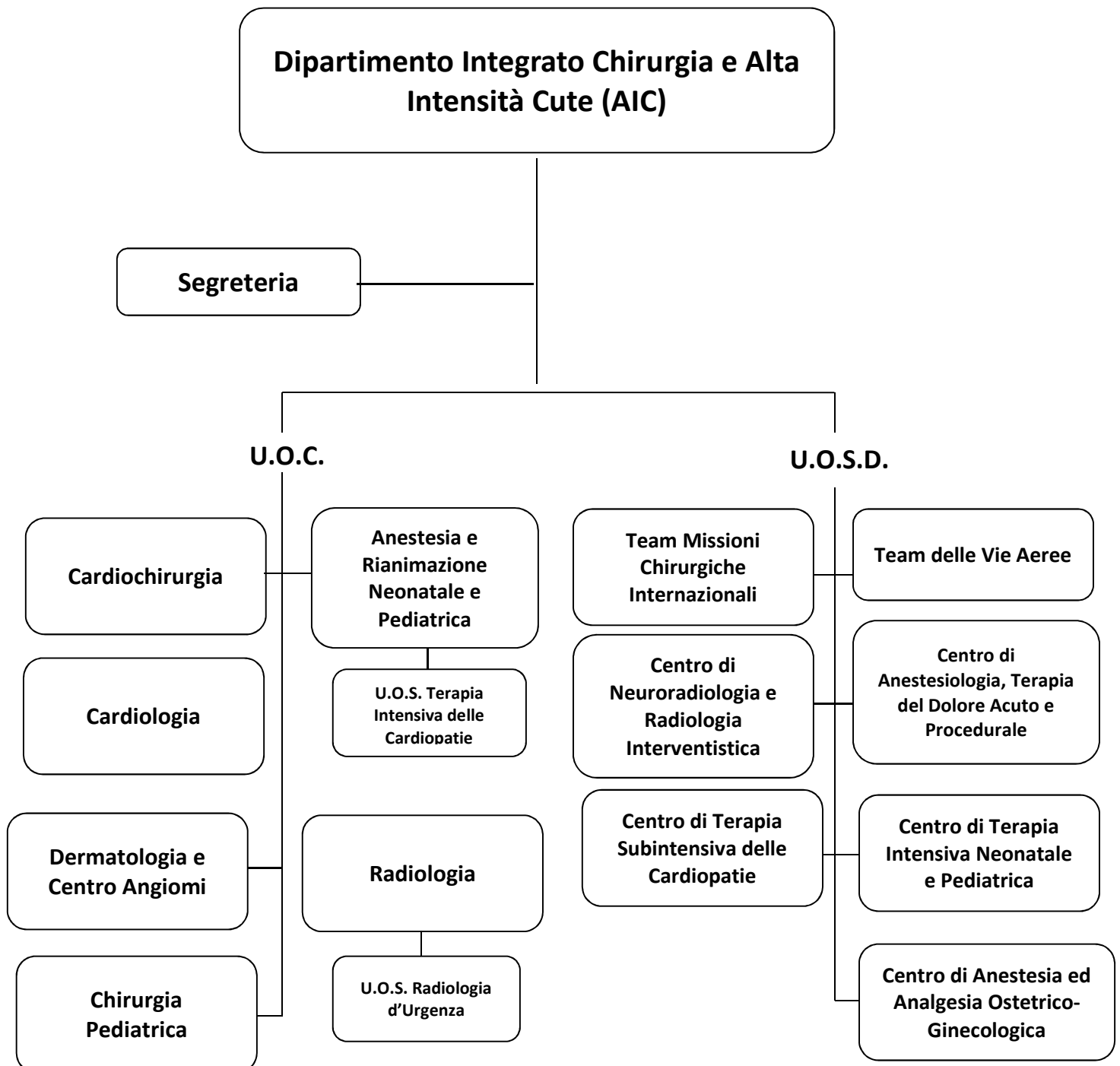
Identifying children at risk for these diseases will lead to better care and savings.

---

**Publications**

- 1) Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari AC. Hemophilia Care in the Pediatric Age. *Journal of Clinical Medicine* 2018; 6(5). PII: E54. [IF: 5.583; IF Ministeriale: 6].
- 2) Bertamino Marta, Severino Mariasavina, Grossi A, Rusmini Marta, Tortora Domenico, Gandolfo Carlo, Pederzoli S, Malattia Clara, Picco Paolo Pietro, Striano Pasquale, Ceccherini Isabella, Di Rocco Maja; Gaslini Pediatric Stroke Group. ABCC6 mutations and early onset stroke: Two cases of a typical Pseudoxanthoma Elasticum. *EUROPEAN*

- JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 2018; 22: 725-728. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 3) Di Rocco Maja, Pisciotta L, Madeo Annalisa, Bertamino Marta, Bertolini S. Long term substrate reduction therapy with ezetimibe alone or associated with statins in three adult patients with lysosomal acid lipase deficiency. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018; 13: 24. [IF: 3.607; IF Ministeriale: 4].
  - 4) Di Rocco Maja, Rusmini M, Caroli Francesco, Madeo Annalisa, Bertamino Marta, Marre-Brunenghi Giorgio, Ceccherini I. Novel spondyloepimetaphyseal dysplasia due to UFSP2 gene mutation. CLINICAL GENETICS 2018; 93: 671-674. [IF: 3.512; IF Ministeriale: 4].
  - 5) Giordano P, Grassi M, Saracco P, Molinari Angelo Claudio, Gentilomo C, Suppiej A, Indolfi G, Lasagni D, Luciani M, Piersigilli F, Putti MC, Rota LL, Sartori S, Simioni P; Paediatric Thrombosis Working Group of the RITI (see Appendix I). Paediatric venous thromboembolism: a report from the Italian Registry of Thrombosis in Children (RITI). Blood Transfusion 2018; 16: 363-370. [IF: 2.138; IF Ministeriale: 1].
  - 6) Schinco P, Castaman G, Coppola A, Cultrera D, Ettore C, Giuffrida AC, Marchesini E, Marino R, Milan M, Molinari Claudio, Siboni SM, Zanon E, Federici AB. Current challenges in the diagnosis and management of patients with inherited von Willebrand's disease in Italy: an Expert Meeting Report on the diagnosis and surgical and secondary long-term prophylaxis. Blood Transfusion 2018; 16: 371-381. [IF: 2.138; IF Ministeriale: 1.2].





### Schedule of research activities to be carried out in 2019

*“Concordance between stress CMR and coronary angiography in pediatric patients with suspected coronary artery disease”*

#### **Description**

The main indications for in-depth cardio-MR diagnostic study of coronary artery anomalies are the following: - Coronary artery reimplantation for transposition of the great arteries, ALCAPA syndrome, or other anomalies of coronary origin or pathway, replacement of the aortic valve with pulmonary autografts (Ross intervention); - Kawasaki disease; - Primary dilated cardiomyopathy; - Coronary atresia; - Familial hypercholesterolemia; - Bicuspid aortic valve; - Chest pain or stress-induced dyspnea of suspected coronary origin, when clinically manifest - Coronary fistulas. Transposition of the great arteries (TGA) is the more frequent cyanogenic congenital cardiopathy in newborns, and accounts for 5-7% of congenital cardiac malformations. Arterial switch intervention is the treatment of choice for TGA patients: the aorta and the pulmonary artery are sectioned at the base, inverted, and reconnected with the correct ventricle. Coronary arteries and a small portion of the aortic sinus are sectioned and reimplanted when the aorta is reconnected with the left ventricle. The majority of complications and mortality cases occurs within the first year of life, secondary to myocardial ischemia and stroke, according to repositioning of coronary arteries. In fact, the studies carried out during follow-up showed a significant predominance (7-8%) of coronary artery stenosis, occlusion, and sudden death. Traditional coronarography is considered the reference technique for the identification of coronary artery lesions; even though it is an invasive examination, associated with a considerable percentage of complications, and exposing the patient to ionizing radiations, it is still today an integral part of follow-up of pediatric patients with suspected coronaropathy, though asymptomatic, as established in ACC/AHA guidelines of 2008 (Circulation 2008;118: e714-e833) and in the more recent ESC guidelines of 2014 (European Heart Journal 2010 31, 2915-2957). Kawasaki disease is a self-limited vasculitis appearing typically in pediatric age and is characterized by fever, conjunctivitis, oral mucosa erythema, skin rash, cervical lymphadenopathy. Aneurysms or ectasia of coronary arteries develop in 15-25% of cases in the absence of a prompt pharmacological response and can determine cardiac ischemia or sudden death. Traditional coronarography is considered a reference technique for the identification of coronary artery lesions, but it is an invasive examination associated with a considerable percentage of complications, exposing the patient to ionizing radiations, therefore it cannot be included in the regular follow-up of asymptomatic patients. Cardiac Magnetic Resonance (cMRI) provides both morphological and functional information that can be decisive in the treatment of newborns and children with congenital cardiopathies. Thanks to non-invasiveness and the absence of ionizing radiations, cMRI has become a reference method for the study of congenital cardiopathies in children and adults. Recently, among the tests used for the evaluation of inducible ischemia, pharmacological stress has become a valid alternative to physical exercise. In adult patients with coronaropathy, cMRI stress test can be carried out at rest and during exercise. Therefore, the clinical value of stress cMRI is comparable with that of myocardial scintigraphy, with the advantage of the absence of ionizing radiations and a more rapid execution. Stress cMRI is a candidate for the role of alternative test to the

stress test, stress echocardiogram and angiography, presently considered the reference tests for the coronary study in pediatric age, since it avoids patient exposure to ionizing radiations and reduces considerably the risks caused by angiography-related complications and thus the overall diagnostic costs for the National Health System. Multiple studies and clinical experiences proved the feasibility and safety of stress cMRI in pediatric age (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 Vo. 20/Issue 4/August 2010, pp. 410-417; JCMR 2013, 15(Suppl):P298); this method is already in use in the clinical practice in the most important international Children's Hospitals (GOSH London, Children's Hospital Boston). Therefore, stress cMRI is assuming an increasingly important role also in the follow-up of pediatric patients with possible coronaropathy, avoiding patient exposure to ionizing radiations, reducing significantly the costs due to angiography-related complications, and reducing the overall diagnostic costs for the National Health System.

### **Internal Collaborations**

U.O.C. Radiologia

### **Tasks to reach the specific aims**

This is a Mono-centre, pilot, prospective interventional study. After having identified all patients in follow-up at Gaslini Institute, with suspected or previously diagnosed coronary arteries disease, patients selection will be made based on inclusion criteria. Patients will be called and a first clinical visit, which includes explanation of research protocol and consent form signature, will be proposed. Enrolled patients will be scheduled for appointments according to the study protocol including stress cMRI, clinical visit, baseline echocardiography, ECG, Cardiopulmonary Exercise test, stress Cardiac Ultrasound and Coronary Angiography.

### **Background**

Pathologic conditions/Clinical pictures that affect -or could be related to- coronary arteries during pediatric age are: transposition of the great arteries after arterial switch operation, Kawasaki disease, dilated cardiomyopathy of undetermined nature, congenital coronary anomalies, familial hypercholesterolemia, bicuspid aortic valve, chest pain or dispnea related to exercise. In pediatric patients affected by or with suspected coronary artery disease current clinical practice includes Exercise Test, Eco stress and Coronary Angiography. Coronary angiography is an invasive and x-ray exposing technique which cannot be included in regular follow-up in asymptomatic children. Stress perfusion cMRI could provide crucial information such as coronary arteries origin and proximal pathway, wall motion abnormalities, myocardial perfusion and viability, enabling accurate monitoring of symptomatic and non-pediatric patients.

### **Hypothesis and significance**

To provide evidence about agreement of results between stress cMRI and the current practice constituted by Exercise test, Stress Cardiac Ultrasound and Invasive Angiography. To test the efficacy of stress cMRI i.e. predictive value of stress cMRI to determine the incidence of post-surgical complication of switch repair, and other pathological conditions affecting coronary arteries in natural history. To confirm stress cMRI safety investigating about Advers Events to Contrast Medium and pharmacological stress agent.

**Specific aims**

To verify the concordance between stress cMRI and conventional technique (angiography, ecostress) in evaluation of pediatric patient with suspected coronary artery disease. To optimize the scan protocol and the sequence parameters. To investigate the clinical compliance of stress induced cardiac MRI in pediatric patients. To test the ability of stress cMRI to visualize coronary arteries morphological irregularities, the corresponding wall motion abnormalities and perfusion - viability features. To find a correlation between cMRI data and clinical status and other diagnostic tools, parameters and variables. To demonstrate the advantage of stress cMRI over cMRI in evaluation of pediatric patient with suspected coronary artery disease.

**Expected outcomes**

Demonstrate the concordance between stress cMRI and conventional techniques in the evaluation of pediatric patient with suspected coronary artery disease. Confirm the feasibility and safety of stress cMRI in the pediatric population.

**Significance and innovation**

Clinical impact and relevance derive from replacing current diagnostic and clinical workflow -including Exercise test, stress Cardiac Ultrasound and Angiography- for suspected myocardial ischemia with a single exam (stress cMRI) which is dose-free, minimal risk related, performed on an outpatient basis, and less expensive for our National Care System.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Our aim is to replace the current diagnostic procedure (ECG, Exercise test, stress Cardiac Ultrasound and Angiography) which needs long hospitalization, exposes the patient to radiation dose, is uncomfortable for the patient, and is characterized by a non-negligible risk due to invasive procedure, with a single exam (stress cMRI) which is dose-free, minimal risk related, without hospitalization, and less expensive for our National Care System.

---

**Publications**

- 1) Paladini Dario, Pistorio Angela, Wu LH, Meccariello G, Lei T, Tuo Giulia, Donarini G, Marasini Maurizio, Xie HN. Prenatal diagnosis of total and partial anomalous pulmonary venous connection: multicenter cohort study and meta-analysis. *ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 2018; 52: 24-34. [IF: 5.654; IF Ministeriale: 4.8].

**Schedule of research activities to be carried out in 2019***“Comorbidities in Pediatric Psoriasis”***Objective**

Detect comorbidities associated with pediatric psoriasis and investigate their relationship with psoriasis clinical aspects and severity

**Description**

Psoriasis in adults has been linked to cardiovascular and metabolic comorbidities (diabetes, hypertension, dyslipidemia and major adverse cardiovascular events).

Several studies have linked the same comorbidities to the childhood psoriasis with discordant results.

We will detect comorbidities in patient with psoriasis visited in the specialized consultation of psoriasis at Department of Dermatology.

**Tasks to reach the specific aims**

Collect information on history of psoriasis (age at onset, family history, joint pain).

Clinical examination (height, weight, BMI, blood pressure).

Calculate psoriasis severity according to the psoriasis severity index (PASI).

Blood analysis at time of diagnosis and after one year to detect dyslipidemia and diabetes mellitus.

**Background**

Psoriasis in adults has been linked to cardiovascular and metabolic comorbidities (diabetes, hypertension, dyslipidemia and major adverse cardiovascular events).

**Hypothesis and significance**

Recent studies have linked childhood psoriasis to several comorbidities as in adults.

**Specific aims**

Investigate and identify comorbidities in pediatric patient with psoriasis.

**Significance and innovation**

Propose guidelines for the screening for cardiovascular and metabolic disease in these patients.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Better management of psoriasis e prevention of metabolic and cardiovascular diseases.

---

**Publications**

- 1) Bonekamp N, Caorsi Roberta, Viglizzo Gian Maria, Graaf M, Minoia Francesca, Grossi A, Picco Paolo, Ceccherini Isabella, Frenkel J, Gattorno Marco. High-dose ustekinumab for severe childhood deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA). ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2018; 77: 1241-1243. [IF: 12.35; IF Ministeriale: 6.175].

## Schedule of research activities to be carried out in 2019

“Primar vs delayed surgery in 4s Neuroblastoma: which therapeutic possibilities?”

### Description

4s neuroblastoma presents peculiar characteristics compared to other forms of neuroblastoma. It mainly affects children under 1 year of age, with liver and skin involvement without other metastatic localizations. Generally, it has a favourable prognosis, which is however poor in 10% of forms notwithstanding the multimodal intensive treatment. Primary endpoint of the study is to define the advantage offered by primary surgery vs delayed surgery in 4s neuroblastoma; secondary endpoint is the definition of a specific pathway for forms with severe prognosis.

### External Collaborations

AIEOP

### Tasks to reach the specific aims

Retrospective analysis of the cohort of patients affected by Neuroblastoma 4s (NB4s) registered in the Italian Registry for Neuroblastoma (RINB).

### Background

NB4s has peculiar characteristics compared to other forms of neuroblastoma. It mainly affects children under the age of one, with hepatic and cutaneous involvement without other sites of metastasis. In general, the trend is favorable, but 10% of the forms have a poor prognosis despite intensive multimodal treatment.

### Hypothesis and significance

To define therapeutic strategies, surgical timing, and possible predictive clinical features for specific outcomes in NB4s.

### Specific aims

The study proposes as a primary endpoint to define an advantage of primary surgery versus a delayed surgery in NB4s; secondary endpoint is the definition of a specific therapeutic protocol for cases associated with severe prognosis.

### Expected outcomes

Outcome advantage of primary surgery versus a delayed surgery in patients affected by NB4s in terms of overall survival (OS) and event free survival (EFS).

### Significance and innovation

No specific treatment protocol has been proposed so far for patients affected by NB4s. The results obtained from this study may contribute to the knowledge in the field of NB4s this facilitating the path towards the definition of a new therapeutic protocol for these cases.

### Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)

Definition of a shared treatment protocol for patients affected by NB4s.

---

*“Use of titanium bars for the correction of pectus excavatum with Nuss technique”*

**Description**

Two groups of patients operated on for pectus excavatum will be compared, one will undergo a traditional steel bar implant and the other a titanium bar. The outcomes of the surgery and complications will be evaluated.

**External Collaborations**

Università di Palermo

**Tasks to reach the specific aims**

- 1) Measurements of the tissue metallic deposition in patients operated for pectus excavatum in whom one or more stainless steel metallic bar have been inserted will indicate if the traditional bars tend to produce metallosis.
- 2) Two groups of patients with pectus excavatum will be created, one will be operated with traditional bar and the other with titanium bars. Complications and results will be analyzed.

**Background**

Pectus excavatum is the most frequent thoracic anomaly (incidence of 1/300). Severe pectus excavatum requires surgical repair with placement of one or more retrosternal bars which are removed after three years. During this time, there is the possibility of metallic deposition into the tissues (metallosis). No conclusive data exist about the clinical significance of metallosis in human body. Moreover, stainless steel bar can cause allergy, in some time requiring removal of the bar. Titanium bar are less used and no big series of patients operated with titanium bar are available in the literature.

**Hypothesis and significance**

The hypothesis is that titanium bar could cause less allergic reactions and metallosis than stainless steel bars. If titanium bar will result safer, they would substitute traditional stainless steel bars in surgical practice.

**Specific aims**

To reduce the complications of pectus excavatum surgery in terms of skin allergy and metallosis.

**Expected outcomes**

The results of metallic levels in the blood of patients after three years of bar placement could reveal potentially toxic depositions of metals. Titanium bar could be safer than stainless steel bar.

**Significance and innovation**

Safety of the patients undergoing pectus repair is the goal of the study. The use of titanium is innovative in pectus surgery.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Patients safety means less complications in terms of skin reaction and reoperation rate (allergy can cause removal of the bar and need of reoperation) and prevention of still unknown metallic toxicity. Less complications and reoperations will mean less costs to SSN. Our results could be translated to other metallic prosthesis used in traumatology and orthopedic surgery.

---

*“New diagnostic-therapeutic approaches in major and minor surgery in children”*

**Tasks to reach the specific aims**

Select patients with unilateral hydronephrosis who underwent surgery after a functional Magnetic Resonance (fMRU). Surgical data regarding the etiology of ureteropelvic junction obstruction (UPJO) will be collected and the etiology divided into intrinsic, extrinsic due to crossing vessels, extrinsic due to adhesions, mixed or cicatricial (post-operative).

**Background**

Ureteropelvic junction obstruction (UPJO) is one of the most common urological diseases in children. The etiology can be intrinsic, extrinsic (crossing vessel - CV- or adhesions) or mixed. Today ultrasonography and scintigraphy are considered gold standard imaging techniques for the study of UPJO. Functional Magnetic Resonance Urography (fMRU) combines anatomical and functional information and has been recently evaluated for the detection of Crossing Vessels in UPJO.

**Hypothesis and significance**

Functional magnetic resonance urography (fMRU) is emerging as an excellent alternative imaging technique for the grading of UPJO in pediatric population. It is a “one stop shop” imaging technique able to combine detailed anatomical information (dilation of the collecting system, morphology and rotation of the pelvis, presence/absence of CV), together with a functional evaluation (split renal function – SRF, and renogram curve) avoiding the use of ionizing radiation.

**Specific aims**

To evaluate the concordance between functional Magnetic Resonance of urinary tract and surgery in determining the etiology of UPJO and the presence of obstructing/non-obstructing CVs.

**Expected outcomes**

fMRU shows high concordance with surgical findings in the evaluation of UPJO etiology. The agreement is substantial and, when available, the fMRU should be considered in the preoperative planning.

**Significance and innovation**

fMRU should be considered a valid imaging technique in the study of pediatric UPJO, as it provides the surgeon with important information regarding the etiology of the obstruction for the pre-operative planning.

---

*“Surgical option for treatment of ureteropelvic junction obstruction and role of mini-invasive surgery”*

**Objective**

Describe the surgical techniques for the treatment of the ureteropelvic junction obstruction (UPJO), analyzing risks and complications, in order to define the optimal surgical indication

**Description**

Retrospective study on patients treated for UPJO in a tertiary centre. Pediatric patients treated by dismembered pyeloplasty, non dismembered pyeloplasty and vascular hitch

are collected in a database. Surgical details, indications and diagnosis, complications, short and long term outcomes are analyzed and compared.

**Internal collaborations**

Nephrology Unit, Radiology Unit

**Tasks to reach the specific aims**

Retrospective data collection in a specific database and data analysis.

**Background**

UPJO is defined as impaired urine flow from the pelvis into the proximal ureter with subsequent dilatation of the collecting system and the potential to damage the kidney. It is the most common pathological cause of neonatal hydronephrosis. It has an overall incidence of 1:1,500 and a ratio of males to females of 2:1 in newborns. Dismembered pyeloplasty is considered the gold standard surgical procedure; however, non dismembered pyeloplasty and vascular hitch procedure could be useful and helpful alternative procedures in selected cases.

**Hypothesis and significance**

In selected cases non dismembered pyeloplasty and vascular hitch procedure could be applied in the surgical treatment of UPJO.

**Specific aims**

Identify the best surgical indications for dismembered pyeloplasty, non dismembered pyeloplasty and vascular hitch procedure in the treatment of UPJO in the pediatric population.

**Expected outcomes**

Dismembered pyeloplasty remain the gold standard procedure in the treatment of UPJO. However in selected cases as ectopic kidney, lower pole crossing vessels, horseshoe kidney, retroperitoneal adhesions other operations could be performed with similar or better outcomes.

**Significance and innovation**

Identify the best surgical operation basing on the type of obstruction and anatomical considerations. Confirm the usefulness of mini-invasive surgery.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Optimal surgical indication with lower complications, patient benefits and impact of hospital costs.

---

*“Shifting from trans-vescical to mini-invasive extra-vascular approach in the surgical treatment of vesicoureteric reflux”*

**Objective(s)**

Evaluate the feasibility, efficacy and safety of mini-invasive surgery in the treatment of vesicoureteric reflux (VUR). Evaluate the functional outcome. Underline the advantages of mini-invasive surgery in term of reduction of bladder complications and vas deferens injuries.

**Description**

Prospective study on patients requiring surgery of VUR. Extravesical reimplantation is performed by mini-invasive approach (laparoscopic or robotic). Data are collected in a



database. Surgical details, indications and diagnosis, complications, short and long term outcomes are analyzed and compared.

**Internal collaborations**

Nephrology Unit, Radiology Unit

**Tasks to reach the specific aims**

Prospective data collection in a specific database and data analysis

**Background**

Vesicoureteric reflux is an anatomical and/or functional disorder with potentially serious consequences, such as renal scarring, hypertension and renal failure. Fortunately, patients with VUR present with a wide range of severity, and a good proportion of reflux patients do not develop renal scars and probably do not need any intervention. Vesicoureteric reflux is a very common urological anomaly in children, with an incidence of nearly 1%. Most cases requiring treatment are treated by endoscopic bulking agents injection. A lower number of cases not responding to endoscopic treatment or with high grade reflux with renal complications undergo to surgical operation. Various intra- and extravesical techniques have been described for the surgical correction of reflux. The most popular and reliable open procedure is cross trigonal re-implantation described by Cohen.

**Hypothesis and significance**

Mini-invasive surgery could be applied in the surgical treatment of VUR in order to reduce the complications and risks related with open surgical techniques, improve cosmetic, reduce the hospital stay.

**Specific aims**

Evaluate the feasibility, efficacy and safety of mini-invasive surgery in the treatment of VUR. Evaluate the functional outcome and compare it with the open procedures. Underline the advantages of mini-invasive surgery.

**Expected outcomes**

Similar or lower rate in successful operations, complications and length of hospital stay compared with open procedures, functional improvement on renal function

**Significance and innovation**

Reduce the risk and discomforts related to open surgery, improving the skills in mini-invasive surgery and the applications of laparoscopic and robotic surgery

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Reducing length of hospital stay, improving renal function, improving application in mini-invasive surgery

---

*“Endoscopic treatment of urolythiasis in pediatric population”*

**Objective(s)**

Report and define the management of urolythiasis in children in a tertiary centre.

**Description**

Prospective study on pediatric patients affected by urolythiasis. Surgical management include endoscopic removal and laser lithotripsies by rigid or flexible endoscopes. Data are collected in a database. Surgical details, indications and diagnosis, complications, short and long term outcomes are analyzed and compared.

**Internal collaborations**

Nephrology Unit, Radiology Unit

**Tasks to reach the specific aims**

Prospective data collection in a specific database and data analysis.

**Background**

Paediatric stone disease is an important clinical problem in paediatric urology practice. Bladder stones are still common in underdeveloped areas of the world and are usually ammonium acid urate and uric acid stones, strongly implicating dietary factors. The incidence and characteristics of stones show a wide geographical variation in children. Although urinary stone disease is generally considered to be a relatively rare disease, it is quite common in some parts of the world (it is endemic in Turkey, Pakistan and in some South Asian, African and South American states). However, recent epidemiological studies have shown that the incidence of paediatric stone disease is also increasing in the Western world, especially in girls, Caucasian ethnicity, African Americans and older children. More than 70% of stones in children contain calcium oxalate, while infection stones are found more frequently in younger children. Therapeutic options range from medical therapies to shock wave treatment, endoscopic or percutaneous lithotripsies.

**Hypothesis and significance**

Endoscopic treatment of urinary stone disease and laser lithotripsy is safe and feasible in pediatric patients.

**Specific aims**

Evaluate the feasibility, efficacy and safety of endoscopic laser lithotripsy by rigid or flexible endoscopy. Evaluate the functional outcome.

**Expected outcomes**

Low rate in complications and good rate in stone free follow-up.

**Significance and innovation**

Application of adult principles to pediatric population permitting the endoscopic treatment of urinary stone disease, reducing the indications to open surgery and limiting the risks related to percutaneous procedures

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Urolithiasis could cause renal dysfunction and damage. Early treatment and a stone-free state with close follow-up are of the utmost importance.

---

*“Mini-invasive approach for reconstructive surgery of the vesico-ureteral junction”*

**Objective(s)**

Evaluate the feasibility, efficacy and safety of mini-invasive approach in the surgical treatment of the vesico-ureteral junction pathology.

**Description**

Prospective study on patients requiring surgery of the vesico-ureteral junction for congenital conditions as: obstructive megaureter, ectopic ureter, complicated double renal district. Surgical procedures are performed by mini-invasive approach (laparoscopic or robotic) and include: anastomosis between the two moieties, ureteral division and extra-vesical reimplantation. Data are collected in a database. Surgical

details, indications and diagnosis, complications, short and long term outcomes are analyzed and compared.

**Internal collaborations**

Nephrology Unit, Radiology Unit

**Tasks to reach the specific aims**

Prospective data collection in a specific database and data analysis.

**Background**

Historically the congenital anomalies of the vesico-ureteral junction (VUJ) were treated by ablative surgery (nephrectomy or heminefrectomy) or open reconstructive surgery (trans-vesical ureteral reimplantation); advances in mini-invasive surgery (laparoscopy and robotic surgery) permit a different approach for these malformations.

**Hypothesis and significance**

Mini-invasive surgery could be applied in the surgical treatment of VUJ congenital anomalies in order to reduce the complications and risks related with open surgical techniques, improve cosmetic, reduce the hospital stay, reduce the indications for ablative operations.

**Specific aims**

Evaluate the feasibility, efficacy and safety of mini-invasive surgery in the treatment of VUJ congenital pathology. Evaluate the functional outcome. Underline the advantages of mini-invasive surgery in term of reduction of bladder innervation damages and vas deferens injuries.

**Expected outcomes**

Similar or lower rate in complications and length of hospital stay compared with open procedures, functional improvement on renal function.

**Significance and innovation**

Reduce the risk and discomforts related to open surgery, reduce the indications for ablative surgery, improving the skills in mini-invasive surgery and the applications of laparoscopic and robotic surgery.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Reducing length of hospital stay, improving renal function, improving application in mini-invasive surgery.

---

*“Nutritional Surgery and other minor surgical treatment in neuro-injured pediatric patients”*

**Objective(s)**

To create a pediatric surgical center that takes charge on overall the neuro-injured patients and his family in surgical necessity (major or minor surgery) coordinating the different specialist surgeons (pediatric, otorhinolaryngologist, neurosurgeon, orthopedic, etc) and clinicians (anesthesist, radiologist, neurologist, physiatrist, nutritionist, gastroenterologist, pediatrician, etc) to pay attention on the bioethical problems and to reduced the accesses to the Operative and Emergency Rooms

**Description**

This project want to takes charge the newborn patients that arrive to the diagnosis in prenatal, at birth or in the first year of life, and to consider neuro-injured patients part of familial project supported by a pull of specialist; the follow up and the re-evaluation every three month by collegial discussion to create a best personal PDTA for each patient.

**Internal collaborations**

Clinical and Surgical specialists of the different wards in IGG  
Specialist nursing and non nursing (stoma care, speech therapist, etc)

**External collaborations**

Parental association "ilmondodiclaraonlus"

**Tasks to reach the specific aims**

- 1) Group discussion to the opportunity of laparoscopic/open Surgical Nutrition (PEG/gastrostomy, gastric Funduplicatio, gastro-esophageal disconnection). Complications and results will be analyzed.
- 2) Need of others minor surgery (repair inguinal hernias, orchidopexis, etc).
- 3) Familial counseling and bioethical discussion of the opportunity of surgery.

**Background**

The pediatric neuro-injured patients are affected by different pathologies (cerebral palsy, metabolic chromosopatias, leucodystrophy, and a very large spectrum of rare diseases) presents usually co-morbidity problems like disfagia with high risk of *ab ingestis polmonitis*, tracheal deformities, cardiac anomalies, criptorchidims, scoliosis, etc. In this conditions there are the indications for surgical approaches but it's impossible to have a standard approach. Only the collegial discussion and the follow up of these patients could give us the right approach for each patients and reduce the accesses to the Emergency room or to the Intensive Care Unit.

**Hypothesis and significance**

The hypothesis is that these patients need surgical nutrition but also a global approach to reach the most surgical results and a better personal and family quality of life.

**Specific aims**

To reduce the complications post surgical treatment in neuro-injured pediatric patients in term of hospitalization, access to Emergency room, specialist nursing problems.

**Expected outcomes**

The reductions of hospitalization/access to emergency room of these patients will be monitored between 0-18 years of age; the implemented practice will be monitored about discomfort of patient and caregivers; the evaluation of quality of life will be monitored with survey.

**Significance and innovation**

The global approach with the neuro-injured pediatric patients is the goal of this study. This approach could support the patients and families or caregivers to have a better personalized care. The Surgical and medical Team could improve significantly the indications for surgery.

### Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)

Patients safety means less complications in terms of number of hospitalizations, accesses in Emergency or in Intensive Unit Care, less discomfort for families or caregivers, more opportunities to contact the Medical Specialist. Disponibility of practice medical, surgical and nursing controls, less complications and eventually re-operations or hospitalizations will mean less costs to SSN.

### Publications

- 1) Avanzini Stefano, Pio L., Erminio Giovanni, Granata Claudio, Holmes K., Gambart M., Buffa P., Castel V., Valteau Couanet D., Garaventa Alberto, Pistorio Angela, Cecchetto G., Martucciello Giuseppe, Mattioli Girolamo, Sarnacki S. Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes. *PEDIATRIC BLOOD & CANCER* 2017; 64(11). doi: 10.1002/pbc.26605. [IF: 2.646; IF Ministeriale: 4.8].
- 2) Capozza M, Chinellato I, Guarnieri V, Di Lorgi Natascia, Accadia M, Traggiai Cristina, Mattioli Girolamo, Di Mauro A, Laforgia N. Case report: acute clinical presentation and neonatal management of primary hyperparathyroidism due to a novel CaSR mutation. *BMC Pediatrics* 2018; 18: 340. [IF: 2.042; IF Ministeriale: 4].
- 3) Disma Nicola, Withington D, McCann ME, Hunt RW, Arnup SJ, Izzo F, de Graaff JC, Mattioli Girolamo, Morton N, Frawley G, Davidson A, Lynn A, Szmuk P, Thomas JJ, Ragg P, Pini Prato A; GAS Consortium. Surgical practice and outcome in 711 neonates and infants undergoing hernia repair in a large multicenter RCT: Secondary results from the GAS Study. *JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY* 2018; 53: 1643-1650. [IF: 2.128; IF Ministeriale: 3.2].
- 4) Lombardi L, Bruder E, Pio L, Nozza Paolo, Thai E, Lerone Margherita, Del Rossi C, Mattioli G, Silini EM, Paraboschi I, Martucciello G. Diagnostic Criteria of Pediatric Intestinal Myopathies. *JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION* 2018; 66: 383-386. [IF: 2.752; IF Ministeriale: 6].
- 5) Martucciello Giuseppe, Pio L, Avanzini Stefano, Garaventa Alberto. Complete Posterior Sagittal Anorectal Mobilization (PSAM): A new surgical approach for pediatric pelvic-perineal tumor resections. *JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY* 2018; 117: 1818-1822. [IF: 2.886; IF Ministeriale: 6].
- 6) Pini Prato Alessio, Mazzola Cinzia, Mattioli Girolamo, Escolino M, Esposito C, D'Alessio A, Abati LC, Leonelli L, Carlini C, Rotundi F, Meinero PC. Preliminary report on endoscopic pilonidal sinus treatment in children: results of a multicentric series *PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL* 2018; 34: 687-692. [IF: 1.476; IF Ministeriale: 1.2].
- 7) 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, Nevéus 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. *PEDIATRIC RADIOLOGY* 2018; 48: 291-303. [IF: 1.826; IF Ministeriale: 2.4].

- 8) Wong MCY, Damasio Maria B, Piaggio Giorgio, Mattioli Girolamo. Response to "Re Hydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy". *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14(2): 204. [IF: 1.935; IF Ministeriale: 2].
- 9) Wong MCY, Piaggio Giorgio, Damasio Maria Beatrice, Molinelli C, Ferretti SM, Pistorio A, Ghiggeri G, Degl'Innocenti ML, Canepa A, Incarbone V, Mattioli G. Hydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy. *Journal of Pediatric Urology* 2018; 14: e1-68. [IF: 1.935; IF Ministeriale: 4].

**U.O.S.D. Centro di anesthesiologia, terapia del dolore acuto e procedurale**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Short- and long-term outcome in pediatric and neonatal anesthesiology”*

**Description**

Definition of strategies to mitigate short and long term sequelae after general anaesthesia in neonatal age or early years of life.

**Internal Collaborations**

Anesthesia, Pediatric Surgery, Neuroscience

**External Collaborations**

Buzzi Children's Hospital, Milan Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo

**Tasks to reach the specific aims**

The effect of long and multiple anesthesia on short and long term neuroglogical outcome still need to be clarified. The TREX RCT is pimarily aimed at clarifying this issue.

**Background**

Animal studies showed that anesthetic drugs cause long standing poor neurological outcome.

**Hypothesis and significance**

Hypothesis is that anesthesia is sefa if delivered with adequate competence. This has a strong significance since it can impact to million of children undergoing anesthesia every day.

**Specific aims**

The GAS Study clarified that a single anesthesia of about one hour does not have a significant impact. Ultiple and long anesthesia nigh have an impact on long term neuroglogical outcome, but this needs to be investigated with well designed RCTs, and the TREX is an ongoing study.

**Expected outcomes**

We expect that new and less toxic technique might improve the possibility of posivite outcome.

**Significance and innovation**

If the new technique is better that the routine clinical standard, this will have a significant impact of future routine care.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The neuroglogical outcome is measured with IQ, which represents the global maturation of brain. Knowing if anesthesia has an impact on global brain maturation has a relòdevant impact for SSN.

---

---

**U.O.S.D. Centro di Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica**


---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“ECMO in newborns and children”*

**Description**

Percutaneous cannulation techniques in newborns and children Transport of patients on ECMO or candidates for ECMO Application of ICM+ software for the determination of optimal cerebral perfusion pressure in newborns and children receiving ECMO

**External Collaborations**

Division of Critical Care, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA, Department of Clinical Neurosciences, Cambridge University, UK

**Background**

ECMO is an invasive technique for the support of neonates and children with refractory cardiac and/or respiratory failure not responding to maximized medical therapy. It is indicated in patients with an expected mortality of 80%, being able to give to such patients a survival rate of above 90% according to the underlying medical condition.

**Hypothesis and significance**

A safer and timely institution of extracorporeal life support (ECLS) might increase the survival rate in such a delicate population of critically ill patients.

**Specific aims**

- a. Define the role of transthoracic and transesophageal echo in guiding percutaneous ECMO cannulation, making the procedure safer and faster.
- b. Dynamically determine and maintain the optimal cerebral perfusion pressure in patients undergoing ECMO support.
- c. Promote the safe and timely centralization of neonatal and pediatric ECMO candidates to the referral ECMO centers.

**Expected outcomes**

- a. Reduction in cannulation related complication and increase in the rapidity of ECLS implementation in critically ill patients.
- b. Optimization of cerebral perfusion pressure and limitation of neurologic complications of extracorporeal life support.
- c. Increase in the survival of ECMO candidates through a timely referral to tertiary care ECMO centers.

**Significance and innovation**

Increase of the survival and limitation of the morbidity in patients requiring ECLS.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

More effective care of critically ill children, limiting complications and warranting a more rational utilization of resources.

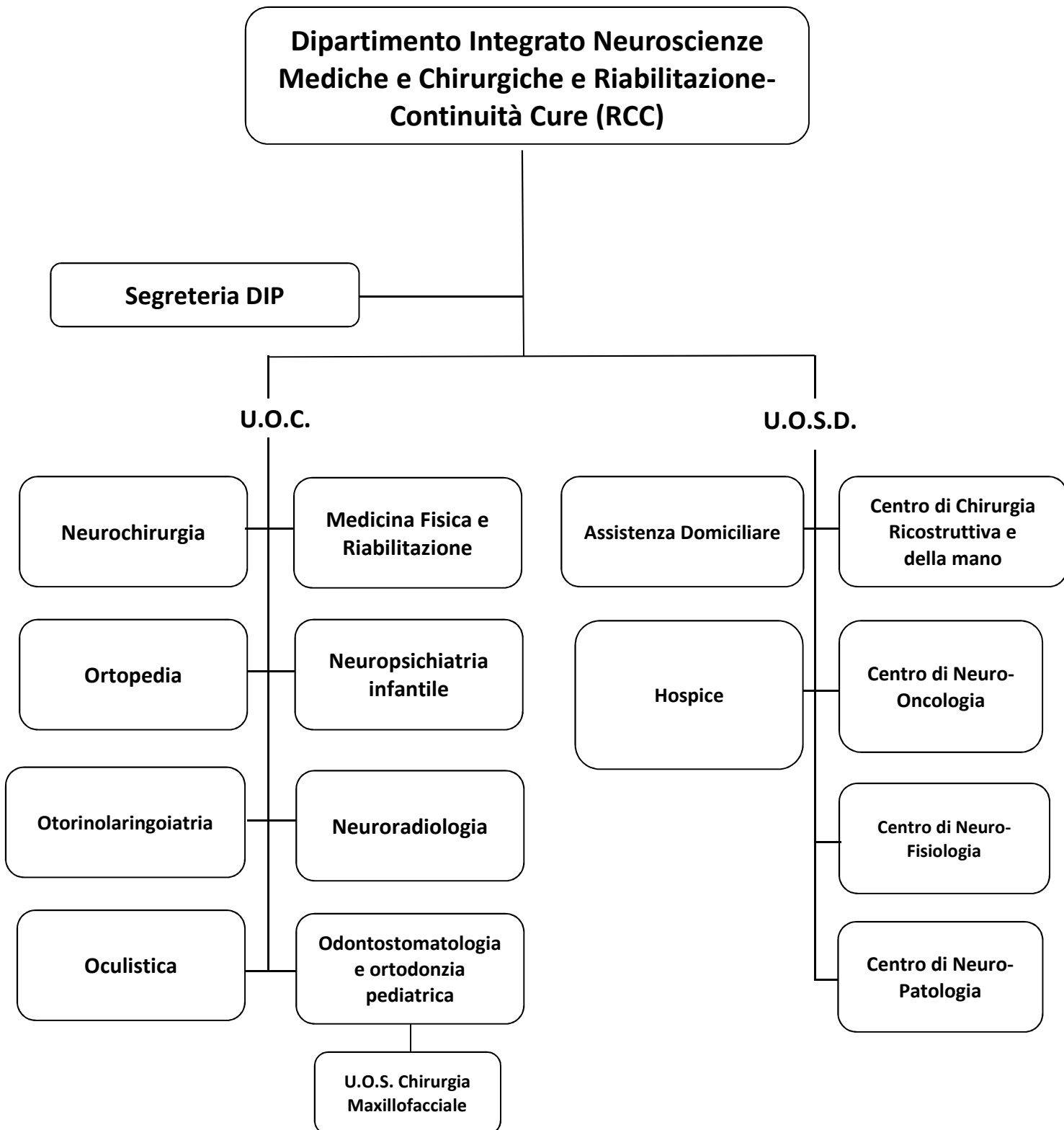
---

**Publications**

- 1) Castagnola Elio, Gargiullo L, Loy Anna, Tatarelli P, Caviglia Ilaria, Bandettini Roberto, Grasso C, Lampugnani Elisabetta, Pezzato S, Tuo Pietro, Moscatelli Andrea. Epidemiology of Infectious Complications During Extracorporeal Membrane



- Oxygenation in Children: A Single-Center Experience in 46 Runs. PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL 2018; 37: 624-626. [IF: 2.305; IF Ministeriale: 4].
- 2) Mesini A, Loy Anna, Gattorno Marco, Moscatelli Andrea, Bandettini Roberto, Faraci Maura, Cangemi Giuliana, Cangemi Giuliana. Colistin Area Under the Time-Concentration in Children Treated With Intravenous Loading Dose and Maintenance Therapy. CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2018; 66: 808-809. [IF: 9.117; IF Ministeriale: 3].
- 3) Mesini A, Loy Anna, Losurdo Giuseppe, Moroni Cristina, Barco Sebastiano, Cangemi Giuliana, Moscatelli Andrea, Risso Francesco, Castagnola Elio. Uncommon occurrence of high piperacillin-tazobactam and meropenem plasma concentrations and concomitant absence of neurotoxicity in pediatrics. Minerva Anestesiologica 2018; 84: 1111-1112. [IF: 2.693; IF Ministeriale: 2].



---

**U.O.C. Neurochirurgia**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Identification of genes associated with Neural Tube Defects and Chiari I malformation. Identification of new disease genes in patients with rare syndromes”*

**Internal Collaborations**

U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze, U.O.C. Neuroradiologia

**External Collaborations**

Saint Justine Hospital, Montreal Canada, Neural Tube Defects International Data Consortium (NTD-IDC)

**Tasks to reach the specific aims**

The goal of the study is to identify and characterize genes predisposing to isolated non syndromic Chiari type I malformation by sequencing whole “exomes” of affected individuals from multiplex families (families with two or more affected) using Illumina’s technology. We will select all rare variants transmitted from affected parents to proband and/or shared among affected individuals of the family. Those variants that will pass all filtering steps will be validated by standard methods. The pool of variants in this study will be investigated for networking and gene function relationships. For those genes strongly linked to CMI pathogenesis, we will consider genetic studies in larger cohorts of sporadic cases.

**Background**

Chiari malformation type I (CMI, ORPHA268882) is traditionally defined as a downward herniation of cerebellar tonsils through the foramen magnum. CMI causes neurological dysfunction by direct compression of the neural tissue at the cranio-vertebral junction. Elucidating the genetic basis of CMI is a powerful approach to understand pathogenesis. Although multiple mechanisms have been proposed including cranial constriction, cranial settling, spinal cord tethering, intracranial hypertension, and intra-spinal hypotension, “classical” CMI is thought to be caused by an underdeveloped occipital bone, resulting in a posterior fossa (PF) which is too small and shallow to accommodate the normal sized cerebellum. The fact that posterior fossa morphometric traits were found to be heritable in CMI patients supports the hypothesis that CMI pathogenesis is linked to mesodermal pathways. Next-generation sequencing techniques, such as whole-exome sequencing (WES), are powerful tools to investigate the genetic basis of rare diseases. Preliminary exome sequencing in two Italian families with CMI led to the identification of three heterozygous variants located in genes (DKK1, LRP4, BMP1) belonging to the WNT and BMP pathways, involved in early stages of cranial development. Moreover, another variant in DKK1 was identified in two unrelated patients from a cohort of 65 sporadic cases of CMI, underlying the relevance of familial cases to understand the pathogenesis of CMI.

**Hypothesis and significance**

Until now, CMI is a purely radiological diagnosis (i.e. “tonsillar herniation  $\geq 5$  mm”) with very variable clinical consequences, ranging from asymptomatic to highly debilitating. In clinical practice, this situation leads to very challenging questions: Are all CMI the same or are they distinct conditions having tonsillar herniation as a common consequence? Are symptoms reported by the patient attributable to the “malformation” or are they

non-specific? What will be the natural history of the disease? What information should be delivered to the patient? Should surgical treatment be proposed? Elucidating the genetic basis of CMI is an important step toward a better understanding of CMI pathogenesis and disease progression. Even if genetic workup might not be a first diagnostic tool for CMI, it could refine, and even redefine, what is currently nothing but a morphological diagnosis. Hence, the development of new clinical and radiological tools in conjunction with this genetic study will provide means to orient patients toward genetic testing if needed.

### **Specific aims**

The overall goal of this project is to identify and characterize genes predisposing to CMI in humans by sequencing whole “exomes” of affected individuals and not affected individuals. Rare variants (RVs) of moderate to large effect are expected to play a role. Next-generation sequencing methods represent a powerful approach for the investigation of RVs. DNA will be extracted from peripheral blood samples or saliva of familial cases, unaffected 1st degree relatives and from sporadic cases. Single nucleotide (SNVs) and insertion-deletion (Indel) rare variants will be annotated and prioritized. Variants will be filtered against public gnomAD and in-house databases comprising more than 2600 exomes. We will next screen the top most interesting genes identified by WES in a large cohort of 200 CMI patients using Molecular Inversion Probe (MIP). Sporadic cases will be matched according to clinical and morphological features in order to reduce phenotypic variability. The secondary objectives are: functional validation of pathogenic genes; development and validation of a standardized patient-reported clinical severity scale for CMI; development and validation of a predictive radiological morphometric model for CMI; creation of a database including clinical, radiological and genetic data from familial and sporadic cases of CMI.

### **Expected outcomes**

- To obtain a large cohort of well phenotyped CMI families to describe the CMI clinical course.
- To identify genetic factors involved in the pathogenesis of CMI supporting the identification of new diagnostic tests and therapeutic pathways.
- To identify clinical and genetic markers improving CMI management by developing standardized recommendations.

### **Significance and innovation**

CMI is a congenital malformation of the cranio-cerebral junction affecting 1 in 1280. Treatment of symptomatic patients requires surgical intervention and post-operative improvement rate falls in the range of 50%-70%, stressing the importance of early diagnosis and early treatment. Despite growing evidence of genetic influences in familial CMI, the underlying culprit genes have not been fully elucidated. The advent of Next Generation Sequencing (NGS) has revolutionized the prevention, diagnosis, treatment of the basic biology of diseases, by offering unprecedented interrogation of the human exome at high resolution and relatively low costs. We are in a unique position to study the genetics of CMI as we have the largest collection of CMI patients in Italy. The project has the potential to make a unique contribution to our understanding genetic causes of isolated non syndromic CMI because it takes the advantage from the use of powerful DNA re-sequencing methods to sequence the exome in a cohort of affected and unaffected subjects from multiplex families with proven classical CMI.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The present study, according to the Italian National Plan for health research (PNRS 2017-2019; ex art.12 bis, comma 3, del Dlgs n.502/1992) is aimed at improving 'the knowledge useful to subjects health and care'. According to these objectives the present project will improve CMI diagnosis and treatment in children and adult by identifying disease progression predictors. This strategy, which is consistent with the PRECISION MEDICINE initiative, could have advantages in increasing efficiency, and potentially lowering the overall DISEASE BURDEN, by targeting interventions to just those patients most likely to benefit.

---

*“New diagnostic and interventional approaches in pediatric neurosurgery”***Description**

- 1) Epilepsy Neurosurgery Using the data and the procedures developed in 2018 we aim at the implementation of respective surgical techniques in the treatment of pharmacoresistant epilepsy in neurosurgery using multimodal processing of neuro-images.
- 2) New robotic device Following the technical project started in 2018 in collaboration with IIT we are setting up the first prototype of a “mini-robot for neuroendoscopy in pediatric neurosurgery for patients aged 0-3” in 2019.
- 3) Neurosurgical approach to pediatric stroke Direct arterial anastomosis in case of ischemic stroke in pediatric age and empowering the diagnosis and prognosis of Moyamoya Arteriopathy (MA).
- 4) Fetal neurosurgery Start of the program for the treatment of myelomeningocele in fetal age.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, U.O.C. Neurochirurgia, U.O.S.D. Neuro-oncologia, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Medicina Fetale, U.O.C. Patologica Neonatale, U.O.S.D. Terapia Intensiva Pediatrica, U.O.S.D. Anestesia, U.O.S.D. Neuroradiologia Interventistica, U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze

**External Collaborations**

IIT, Ospedale Niguarda - Milano, Istituto Neurologico Carlo Besta - Milano, Children's Hospital Cincinnati - USA, Policlinico Ospedale S. Martino - Genova

**Tasks to reach the specific aims**

1. Epilepsy Neurosurgery Planning of neurosurgical interventions with high complexity coefficient and high precision and safety using the data obtained by the procedures described.
2. New robotic device Micro and min-invasive treatment with robot-assisted endoscopic technique in children up to 3 years of age affected by pathologies with defects of cerebrospinal fluid circulation (hydrocephalus, arachnoid cyst, etc.) and by endoventricular tumours.
3. Neurosurgical approach to pediatric stroke Implementation and optimization of the range of direct artery by-pass extra-intracranial techniques in the treatment of cerebral strokes in pediatric age with the help of “advanced imaging techniques”.  
TASK 1.1: Recruitment of cases and definition of a MA clinical dataset  
TASK 2.1. Identification of germline and somatic mutations by whole-exome sequencing (WES)

- in MA. TASK3.1: Identification of clinical and biological predictors of disease progression TASK 3.2 Developing diagnostic and care recommendations for MA
4. Fetal neurosurgery Start of a program for the surgical treatment of myelomeningocele (spina bifida) in fetal age with both “open” technique and “endoscopic mini-approach”.

### **Background**

1. Epilepsy Neurosurgery The new advanced diagnostic techniques (MRA, stereo-EEG) allow an increased diagnosis of pharmaco-resistant epilepsies in pediatric age.
2. New robotic device Despite some robotics is available, a mini-robotic device for pre-term and newborn patients is still to be implemented.
3. Neurosurgical approach to pediatric stroke Ischemic and hemorrhagic strokes are increasingly frequent in pediatric age; the pathogenesis is quite different both for ischemic (genetic, hematologic causes) and hemorrhagic (arterovenous brain malformations, venous thrombosis) diseases: a new global and interdisciplinary both medical and surgical approach is required. Moyamoya angiopathy (MA), is a progressive disabling cerebrovascular disease with a prevalence of 0.086-10.5/100.000. It is characterized by a progressive stenooclusive lesion of the terminal part of the internal carotid arteries (ICAs) and their proximal branches associated with the development of an unstable network of collateral vessels at the base of the brain (Moyamoya vessels). The pathogenesis is unknown.
4. Fetal neurosurgery Clinical data show that early treatment of spina bifida reduces the concomitant brain (hydrocephalus) and brain stem (Chiari 2) malformations.

### **Hypothesis and significance**

1. Epilepsy Neurosurgery Interdisciplinary integration of diagnostic techniques of surgical procedures to heal severe epilepsies.
2. New robotic device Safe and soft technical approach for the treatment of endoventricular disease in fragile newborns.
3. Neurosurgical approach to pediatric stroke Current clinical results show that in selected cases (e.g. Moyamoya disease) new procedures of brain direct or indirect revascularization are essential to treat some features of children affected by stroke. Our hypothesis is that abnormal expression of angiogenic factors underlies the vascular plasticity and fragility observed in MA.
4. Fetal neurosurgery Reducing the incidence of brain associated malformations will lead to a major improvement of neurological and psychomotor outcomes.

### **Specific aims**

1. Epilepsy Neurosurgery Selection of children candidate for surgical resection of the epilepsy focus using safe procedures.
2. New robotic device Mini-invasive approach for the treatment of hydrocephalus (ETV), arachnoid cysts and tumor using a very precise and reliable technology that allows us to avoid anatomic and functional risks.
3. Neurosurgical approach to pediatric stroke We aim to obtain a new brain circulation and an improvement of the neural functions of the regions affected by ischemia. a) dissecting the phenotype of MA by collecting large cohort of Caucasian patients b) deciphering the complex pathogenesis of MA by WES of sporadic patients. c) identifying the most relevant clinical, imaging and biological predictors of disease progression and develop national diagnostic and care recommendations.

4. Fetal neurosurgery Our specific aims is to select, plain and perform open or endoscopic neurosurgical procedures in women who received a prenatal diagnosis of spina bifida.

**Expected outcomes**

1. Epilepsy Neurosurgery Improvement of both neurocognitive performance and quality and capacity of life.
2. New robotic device Reducing the necessity of permanent CSF shunts may lead to reduction of costs and improvement of the outcome.
3. Neurosurgical approach to pediatric stroke Improvement of neurocognitive and motor performance, and prevention of seizures onset. AIM1. To obtain a large cohort of well phenotyped MA Caucasian patients to describe the MA clinical course and to integrate aim 2 and 3 AIM2. To detect factors involved in the angiogenic cascade of MA process supporting the identification of new diagnostic tests and therapeutic pathways. AIM3. To identify clinical and prognostic markers of MA progression improving MA management by developing standardized recommendations.
4. Fetal neurosurgery Decrease of hydrocephalus neurosurgical treatments to avoid clinical complications related to Chiari 2 malformations and increase of long-term multidisciplinary complications (e.g. scoliosis, epilepsy, ecc).

**Significance and innovation**

1. Epilepsy Neurosurgery Achievement of a trans-disciplinary attitude and approach with the integration of different disciplines apparently so different (digital technology, bio-engineering, physic, ecc) but all essential to improve the diagnostic and therapeutic road-map.
2. New robotic device The mini-robot for infants should be a new device dedicated to neonatal age.
3. Neurosurgical approach to pediatric stroke Taking into account the small anatomic structures of the brain vessels in children, the innovation consists in the organization of a national interdisciplinary center dedicated to neurosurgical vascular approach in pediatric age.
4. Fetal neurosurgery The innovation is organizing in our institute a national structured center for the multi-interdisciplinary approach dedicated to fetal neurosurgery of spina bifida.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

1. Epilepsy Neurosurgery Since epilepsy in pediatric age is a severe disease which risks to cause important disabilities both in the neuro-cognitive area and in neuro-motor performances, the translational relevance will be a better complete social integration of the treated children.
2. New robotic device Saving brain functions will achieve a real improvement of the neuro-quality of life.
3. Neurosurgical approach to pediatric stroke The translational relevance is increasing the number of children selected by clinic, genetic, elettrophysiological and new radiological criteria who should receive this treatment thus improving their neuro-quality of performances.
4. Fetal neurosurgery Translational relevance and impact for the National Health System are: 1) a better global clinical outcome in terms of neurological and psychological

---

performances. 2) an ethic impact if women considering the new technique decide for continuation of pregnancy instead of interruption.

---

## Publications

- 1) Accogli A, Scala M, Calcagno A, Castello R, Torella A, Musacchia F, Allegri Anna Elsa Maria, Mancardi Maria Margherita, Maghnie Mohamad, Severino Mariasavina; Telethon Undiagnosed Diseases Program, Nigro V, Capra Valeria. Novel CNS malformations and skeletal anomalies in a patient with Beaulieu-boycott-Innes syndrome. *AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A* 2018; 176(12): 2835-2840. [IF: 2.264; IF Ministeriale: 2].
- 2) Accogli A, Traverso M, Madia Francesca, Bellini T, Vari MS, Pinto F, Capra Valeria. A novel Xp22.13 microdeletion in Nance-Horan syndrome. *Birth Defects Research* 2017; 109(11): 866-868. [IF: 0; IF Ministeriale: 1].
- 3) Anania P, Pacetti Mattia, Ravegnani M, Pavanello Marco, Piatelli Gianluca, Consales Alessandro. Iatrogenic Pseudoaneurysm of Superficial Temporal Artery After Surgery for Scaphocephaly: Case Report and Review of Literature. *World Neurosurgery* 2018; 111: 60-62. [IF: 1.924; IF Ministeriale: 4].
- 4) Baldovini C, Sorrentino Stefania, Alves CA, Piatelli G, Garaventa A, Morana G, Nozza P. Congenital Myoepithelial Carcinoma of Soft Tissue Associated With Cystic Myoepithelioma. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY* 2018; 26: 78-83. [IF: 1.188; IF Ministeriale: 2].
- 5) Burro F, Cama Armando, Lertora Vincenza, Veneselli Edvige, Rossetti S, Pezzuti L. Intellectual efficiency in children and adolescents with spina bifida myelomeningocele and shunted hydrocephalus. *DEVELOPMENTAL NEUROPSYCHOLOGY* 2018; 43: 198-206. [IF: 2.333; IF Ministeriale: 4].
- 6) Fiaschi P, Badaloni F, Cagetti B, Bruzzone L, Marucci G, Dellachà A, Pavanello Marco, Ganci G, Padolecchia R, Valsania V. Disseminated Oligodendroglial-like Leptomeningeal Tumor in the Adult: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurgery* 2018; 114: 53-57. [IF: 1.924; IF Ministeriale: 2.4].
- 7) Fiaschi P, Cama Armando, Piatelli Gianluca, Moretti Paolo, Pavanello Marco. A Novel Skin and Fascia Opening for Subfascial Inserting of Intrathecal Baclofen Pump. *World Neurosurgery* 2018; 110: 244-24. [IF: 1.924; IF Ministeriale: 4].
- 8) Imperatore V, Pinto AM, Gelli E, Trevisson E, Morbidoni V, Frullanti E, Hadjistilianou T, De Francesco S, Toti P, Gusson E, Roversi G, Accogli A, Capra Valeria, Mencarelli MA, Renieri A, Ariani F. Parent-of-origin effect of hypomorphic pathogenic variants and somatic mosaicism impact on phenotypic expression of retinoblastoma. *EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS* 2018; 26: 1026-1037. [IF: 3.636; IF Ministeriale: 2.4].
- 9) Morana Giovanni, Alves CA, Tortora Domenico, Finlay JL, Severino Mariasavino, Nozza P, Ravegnani M, Pavanello Marco, Milanaccio Claudia, Maghnie Mohamad, Rossi Andrea, Garrè Maria Luisa. T2\*-based MR imaging (gradient echo or susceptibility-weighted imaging) in midline and off-midline intracranial germ cell tumors: a pilot study. *NEURORADIOLOGY* 2018; 60: 89-99. [IF: 2.346; IF Ministeriale: 4].
- 10) Morana Giovanni, Tortora Domenico, Staglianò S, Nozza P, Mascelli Samantha, Severino Mariaseverino, Piatelli Gianluca, Consales Alessandro, Lequin M, Garrè Maria Luisa, Rossi Andrea. Pediatric astrocytic tumor grading: comparison between arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI perfusion. *NEURORADIOLOGY* 2018; 604: 437-446. [IF: 2.346; IF Ministeriale: 4].



- 11) Patti G, Giaccardi M, Capra Valeria, Napoli Flavia, Cangemi Giuliana, Notarnicola S, Guzzetti S, Russo S, Maghnie Maghnie, Di Iorgi Natascia. Clinical Manifestations and Metabolic Outcomes of Seven Adults with Silver-Russell Syndrome. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM* 2018; 103: 2225-2233. [IF: 5.789; IF Ministeriale: 6].
- 12) Pisciotta L, Capra Valeria, Accogli A, Giacomini T, Prato G, Tavares P, Pinto-Basto J, Morana G, Mancardi Maria Margherita. Epileptic Encephalopathy in Adams-Oliver Syndrome Associated to a New DOCK6 Mutation: A Peculiar Behavioral Phenotype. *NEUROPEDIATRICS* 2018; 49: 217-221. [IF: 1.605; IF Ministeriale: 2].
- 13) Prior A, Anania P, Pacetti Mattia, Secci Francesca, Ravegnani M, Pavanello Marco, Piatelli Gianluca, Cama Armando, Consales Alessandro. Dermoid and Epidermoid Cysts of Scalp: Case Series of 234 Consecutive Patients. *World Neurosurgery* 2018; 120: 119-124. [IF: 1.924; IF Ministeriale: 4].
- 14) Prior A, Severino Mariasavina, Rossi Andrea, Pavanello Marco, Piatelli Gianluca, Consales Alessandro. Acute Communicating Hydrocephalus as Spinal Cord Surgery Complication in Patient with Lumbar Lipomyelocele. *World Neurosurgery* 2018; 115: 468-472. [IF: 1.924; IF Ministeriale: 4].
- 15) Scala M, Accogli A, De Grandis Elisa, Allegri Anna, Bagowski CP, Shoukier M, Maghnie Mohamad, Capra Valeria. A novel pathogenic MYH3 mutation in a child with Sheldon-Hall syndrome and vertebral fusions. *AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A* 2018; 176: 663-667. [IF: 2.264; IF Ministeriale: 2].
- 16) Scala M, Fiaschi P, Capra Valeria, Garrè Maria Luisa, Tortora Domenico, Ravegnani M, Pavanello Marco. When and why is surgical revascularization indicated for the treatment of moyamoya syndrome in patients with RASopathies? A systematic review of the literature and a single institute experience. *CHILDS NERVOUS SYSTEM* 2018; 34: 1311-1323. [IF: 1.235; IF Ministeriale: 2].
- 17) Shashi V, Magiera MM, Klein D, Zaki M, Schoch K, Rudnik-Schoneborn S, Norman A, Lopes Abath Neto O, Dusl M, Yuan X, Bartesaghi L, De Marco Patrizia, Alfares AA, Marom R, Arold ST, Guzman-Vega FJ, Pena LD, Smith EC, Steinlin M, Babiker MO, Mohassel P, Foley AR, Donkervoort S, Kaur R, Ghosh PS, Stanley V, Musaev D, Nava C, Mignot C, Keren B, Scala M, Tassano E, Picco P, Doneda P, Fiorillo C, Issa MY, Alassiri A, Alahmad A, Gerard A, Liu P, Yang Y, Ertl-Wagner B, Kranz PG, Wentzensen IM, Stucka R, Stong N, Allen AS, Goldstein DB; Undiagnosed Diseases Network, Schoser B, Rösler KM, Alfadhel M, Capra V, Chrast R, Strom TM, Kamsteeg EJ, Bönnemann CG, Gleeson JG, Martini R, Janke C, Senderek J. Loss of tubulin deglutamylase CCP1 causes infantile-onset neurodegeneration. *EMBO JOURNAL* 2018; 37: e100540. [IF: 10.557; IF Ministeriale: 10.557].
- 18) Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Pacetti Mattia, Morana Giovanni, Mancardi Maria Margherita, Capra Valeria, Cama Armando, Pavanello Marco, Rossi Andrea. Noninvasive Assessment of Hemodynamic Stress Distribution after Indirect Revascularization for Pediatric Moyamoya Vasculopathy. *AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY* 2018; 39: 1157-1163. [IF: 3.653; IF Ministeriale: 6].

---

**U.O.C. Ortopedia**


---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“New surgical approaches in pediatric orthopedic surgery”*

**Description**

Description of new surgical approaches in pediatric orthopedic surgery. Description of surgical techniques and evaluation of short- and long-term outcomes in children and adolescents

**Internal Collaborations**

U.O. Neurochirurgia, U.O.S.D. Chirurgia della Mano, U.O. Neurologia, U.O. Clinica Pediatrica, U.O. Anestesia e Rianimazione, U.O. Malattie Rare, U.O. Riabilitazione

**External Collaborations**

Clinica Universitaria Ortopedica IRCCS San Martino (Prof. L. Felli), Clinica Ortopedica Universitaria Di Pisa (Prof. R. Capanna), C.T.O. Torino (Prof. A. Massè), Di Chiara Università di Oxford

**Tasks to reach the specific aims**

Epyphyseal fractures and long-term follow-up; Scoliosis and conservative treatment versus Miniinvasive-surgery Treatment; Paediatric Sarcomas and his specific surgery

**Background**

Epyphyseal fractures are typical in children and we have a huge experience: we can have a very long-term follow-up

Scoliosis: our Unit performs Scoliosis surgery treatment for over 40 years, always with up-to-date technique. We want improve in the miniinvasive anterior approach

Paediatric Sarcomas and the limb salvage, prosthesis: we are improving this hard surgery collaborating with Prof R.Capanna from University in Pisa. In 4 years we improve very much and now we can look our best results with a Congress

Rare Bone disease are our specific target: we improve e we make research

Fractures: we have First Aid 24 hours a day, could be interesting to review the data in specific fields of activity

**Hypothesis and significance**

Epyphyseal fractures are typical in children and we have a huge experience: we can have a very long-term follow-up

Scoliosis: we want improve in the miniinvasive anterior approach

Pediatric Sarcomas: we review our results with a Congress

Rare Bone Disease: improve the virtual platform of discussion of the rare disease that involve European Reference networks across Europe

Fractures: we can organize PDTA for knee fractures, and review patients affected by malformations of the limbs and operated with Precise Nails

**Specific aims**

Review the results, discuss the clinical data and find new surgeries strategies.

**Expected outcomes**

Share data and expertise in National or international Congress.

Organise new procedure or raccomandation to share with Colleagues. Many of those patients affected by a rare complex condition do not have diagnosis and high-quality treatment in their country: many of them ask questions and help to our Department.

**Significance and innovation**

Analyse data and understand the best practices, that provide benefits by connecting and bringing together expertise and exchanging life-saving knowledge at European level through European Reference Networks(BOND).

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Develop Tools for learning and training and implemented educational work plan, organize workshop and webinars to increase capacity.

Organize surveys to identify educational gaps(professionals, patients and their families.

Develop clinical guidelines in our fields of activity, share data, cure and spare time and energy to find the correct therapies.

---

**Publications**

- 1) Basso M, Camurri V, Frediani P, Boero Silvio. A rare case of tibial hemimelia, surgical technique and clinical results. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 2018; 52(4): 315-319. [IF: 0.637; IF Ministeriale: 1].
- 2) Di Rocco Maja, Rusmini M, Caroli Francesco, Madeo Annalisa, Bertamino Marta, Marre-Brunenghi Giorgio, Ceccherini I. Novel spondyloepimetaphyseal dysplasia due to UFSP2 gene mutation. *CLINICAL GENETICS* 2018; 93: 671-674. [IF: 3.512; IF Ministeriale: 4].
- 3) Marengo Lorenza, Nasto Luigi Aurelio, Michelis Maria Beatrice, Boero Silvio. Elastic stable intramedullary nailing (ESIN) in paediatric femur and tibia shaft fractures: Comparison between titanium and stainless steel nails. *INJURY-INTERNATIONAL JOURNAL OF THE CARE OF THE INJURED* 2018; 49: S8-S11. [IF: 2.199; IF Ministeriale: 4].

**U.O.C. Otorinolaringoiatria**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Study of pharyngo-laryngeal evoked potentials in pediatric age”*

**Description**

Recording of the evoked potentials of larynx muscles under general anesthesia.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica, U.O.C. Neuropsichiatria

**Tasks to reach the specific aims**

We have to enroll a sufficient number of normal patients and others with vocal folds pathologies, either congenital or acquired, to establish the normal parameters of response patterns and the pathological ones. We have also to repeat the study in time to assess for each patients the possibility of spontaneous improvement and/or a prognostic outlook. Finally we must perform a statistical analysis on the responses detected to obtain the individual variability findings of the neurological response in children and an indication which may direct us to a waiting behaviour or a therapeutic program.

**Background**

We have no notice of vocal folds evoked potentials studies performed in children: in spite of many studies in adults, no results are available in literature in pediatric age.

**Hypothesis and significance**

We study the vocal folds evoked potentials to establish the integrity of the sensorineural pattern of the vocal folds and to have an idea about the site of the possible lesion in case of pathological patients.

**Specific aims**

To state the normal patterns of response of the vocal folds evoked potentials, the pathological criteria with their eventual prognostic outlook.

**Expected outcomes**

To establish the pathological situations with poor presumable spontaneous recovery possibilities and schedule the correct time and the right type of the corrective treatment.

**Significance and innovation**

A new technique to detect vocal folds evoked potentials which are nowadays not yet investigated in children.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

We expect an important impact on the behavior of facing the vocal folds pathologies in children.

---

**U.O.C. Oculistica**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019***“Study of Juvenile Idiopathic Arthritis(JIA)/Uveitis”***Description**

Retinal and optic disc imaging by infrared retinography and optical coherence tomography in uveal inflammatory disease in rheumatic diseases.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

**Tasks to reach the specific aims**

We performed visual acuity measurement, slit lamp biomicroscopy , fundus examination and optical coherence tomography (OCT) in patient affected by AIG.

**Background**

Correlation between retinal thickness (macular and peripapillary) and visual acuity in patient affected by AIG.

**Hypothesis and significance**

Quantification of inflammation by OCT , measurement of peripapillary retinal nerve fiber layer and macular thickness as marker of inflammation.

**Specific aims**

We studied the correlation between visual acuity and retinal thickness in patient affected by AIG.

**Expected outcomes**

Significant correlation between visual acuity and peripapillary retinal nerve fiber layer in patient affected by AIG.

**Significance and innovation**

Study of inflammation in AIG patients by optical coherence tomography.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Improve follow-up of AIG patient and identify selective treatment.

---

*“Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome (CINCA) study”***Internal Collaboration**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

**Tasks to reach the specific aims**

We performed visual acuity measurement, slit lamp biomicroscopy , fundus examination and optical coherence tomography (OCT) in patient affected by CINCA.

**Background**

OCT follow-up in patient affected by CINCA.

**Hypothesis and significance**

Optimize clinical follow-up and consistent reduction of long-term complication.

**Specific aims**

We measured peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and neurological/neuro-radiological assessment in patient affected by CINCA.

**Expected outcomes**

Reduction of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in optic atrophy and optic disc edema in acute disease.

**Significance and innovation**

Analyze activity and progression of CINCA by OCT to prevent complications of this auto-inflammatory syndrome .

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Clinical management of patient with CINCA is extremely complex; it is necessary to use specific anti-interleukin-1- treatment to prevent organe damage (brain atrophy).

---

*“Study on Congenital Glaucoma”***Description**

Long-term surveillance study of latanoprost to monitor hyperpigmentation changes in the eye in pediatric populations

**Internal Collaborations**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

**Tasks to reach the specific aims**

All patients completing the 3–year follow-up in the A6111143 study are eligible to be enrolled in the long term surveillance study (A6111144). Complete ophthalmic examination, visual field exam, optical coherence tomography, segment anterior photograph were performed.

**Background**

The objective of this long-term surveillance study (A6111144)is to describe the incidence of hyperpigmentation changes in the eye over a total of 10 years of follow-up by combining data collected during the 3–years period in A6111143 study and the extended 7-year period in the A6111144 study, among pediatric patients with congenital glaucoma who have completed the 3 years follow-up in the A6111143 study.

**Hypothesis and significance**

Combination of the 3 year follow-up study (A6111143) and the 7 year long term surveillance study (A6111144) allows for monitoring hyperpigmentation changes in the eye for a total of 10 years.

**Specific aims**

Safety of pharmacological treatment of congenital glaucoma in pediatric populations.

**Expected outcomes**

Non hyperpigmentation changes in the eye post- ten years treatment with latanoprost in pediatric patients affected by congenital glaucoma.

**Significance and innovation**

Safety to use latanoprost treatment of congenital glaucoma in pediatric populations.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Pharmacological treatment of congenital glaucoma in pediatric populations.

---

*“ROCHE FIREFISH Study of Neuromuscular Diseases”***Description**

Continuation of the open-label multicenter two-part study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of ro7034067 (ridisplam) in newborns with spinal muscular atrophy type 1 in collaboration with the Neuromuscular Disease unit.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

**Tasks to reach the specific aims**

To evaluate possible side effects of ro7034067 on retinal layers using OCT and color retinography.

**Background**

The medical need in SMA is very high, and several drugs candidates are currently under investigation in the non-clinical and clinical setting.

**Hypothesis and significance**

To investigate efficacy and safety of ro7034067 over 24 months treatment period in patients from 1 to 7 months old.

**Specific aims**

To evaluate improving in motor function in patients under treatment with ro7034067.

**Expected outcomes**

No retinal involvement during the treatment with ro7034067.

**Significance and innovation**

There is currently no oral treatments for SMA that provides stabilization or improvement of motor function.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Absence of ocular side effects of ro7034067 would give further safety and it would be introduced in clinical current utilization.

---

*“Study on Neurofibromatosis type 1”***Description**

Electroretinography and optical coherence tomography study in patients with Neurofibromatosis type 1 with optic nerve involvement (glioma).

**Internal Collaborations**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

---

### **External Collaborations**

Clinica Oculistica, Università di Genova, Istituto di riabilitazione per Ciechi e ipovedenti "David Chiossone"

### **Tasks to reach the specific aims**

OCT (Optical Coherence Tomography) and VEP (Visual Evoked Potential) examination in all patients affected by Neurofibromatosis type 1 (NF1), in order to compare the specificity in identification of early signs of optic glioma. Every patients undergoes to both examinations and comparison in carried out with NMR in order to identify the more sensitive test for the presence of glioma. Retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) is evaluated by OCT while the functional damage is tested by VEP.

### **Background**

The analysis of results shows overlapping of results of the two methods.

### **Hypothesis and significance**

The two methods probably have different behaviors in the follow up of patients affected by NF1; it is necessary a longer follow up to identify more sensible diagnostic parameters.

### **Specific aims**

To identify more sensible parameters for the early detection of optic glioma in NF1 patients.

### **Expected outcomes**

Overlapping results with the two methods but shorter execution times for OCT examination.

### **Significance and innovation**

Possibility of extended examination in risk exposed patients.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Extended examination in risk exposed patients, with time sparing and comfortable procedure in pediatric patients.

---

*"ROCHE SUNEFISH Study of Neuromuscular Diseases"*

### **Description**

Continuation of the double-blind multicenter two-part study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of ro7034067 (ridisplam) in patients with spinal muscular atrophy type 2 and 3 in collaboration with the Neuromuscular Disease unit.

### **Internal Collaborations**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

### **Tasks to reach the specific aims**

To evaluate possible retinal toxicity of ro7034067 on retinal layers, measuring visual function and using OCT and color retinography.

### **Background**

The medical need in SMA is very high, and several drugs candidates are currently under investigation in the non-clinical and clinical setting.



**Hypothesis and significance**

To investigate efficacy and safety of ro7034067 over 24 months treatment period in patients from 2 to 25 years old compared to those given placebo.

**Specific aims**

To evaluate improving or stabilization in motor function in patients under treatment with ro7034067.

**Expected outcomes**

No retinal involvement during the treatment with ro7034067.

**Significance and innovation**

There is currently no oral treatments for SMA that provides stabilization or improvement of motor function.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Absence of ocular side effects of ro7034067 would give further safety and it would be introduced in clinical current utilization.

---

**Publications**

- 1) Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, Pontikaki I, Miserocchi E, Paroli MP, Bracaglia C, Marafon DP, Pastore S, Parentin F, Simonini G, De Libero C, Falcini F, Petaccia A, Filocamo G, De Marco R, La Torre F, Guerriero S, Martino S, Comacchio F, Muratore V, Martini G, Vittadello F, Zulian F. Longterm Safety and Efficacy of Adalimumab and Infliximab for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 2018; 45(8): 1167-1172. [IF: 3.47; IF Ministeriale: 2.4].

## Schedule of research activities to be carried out in 2019

*“Movement and action analysis in the recovery sensorimotor disability”*

### Description

Current motion analysis systems are complex and invasive, therefore not suitable for clinical rehabilitation practice. For this reason we have done a number of studies with the aim to develop and improve simple tools that would be able to support rehabilitation. The objective of these tools is to help in identify at early stages disability and support the choice of treatment. Important actions in this area are:

- To complete the development and the validation of a simple and minimally invasive movement analysis system for the newborn.
- To develop tools for remote rehabilitation and interactive environments to facilitate recovery interventions in the disabled child
- To develop and apply specific rehabilitation treatment protocols for different conditions characterized by motor disability (cerebral palsy, stroke).
- To validate an evaluating protocol of strength and of early signs of fatigue in children with neuromuscular disease through a robotic system.
- To continue the project of continuity of care for young patients belonging to the Giannina Gaslini Institute, who need intensive and long-term rehabilitation.

### External Collaborations

Centro di Ricerca Infomus-Casa Paganini DIBRIS – UNIGE; Istituto Italiano di Tecnologia, Cincinnati Children’s Hospital Medical Centre

### Tasks to reach the specific aims

To go on with the longitudinal assessment of children in Mimas project up to preschool age. To complete data analysis and to write a paper.

To start and complete phase 3 of experimental protocol of HTCT system. To evaluate whether to proceed with the development and improvement of tele-rehabilitation systems and related protocols.

To continue the “Padiglione a testa in giù” project within the strategic project “Rehabilitation and Continuity of Care”.

To develop a project for the study of interaction/participation in small groups of patients and health care professionals in interactive multimedia environments.

### Background

Early clinical detection of motor, cognitive, and behavioral disorder is a hard challenge.

Current systems of motion analysis are complex and invasive and therefore not suitable for clinical rehabilitation practice. Their use requires personal intensive training.

Observational analysis and standard clinical evaluation are often insufficient to assess the potential for interaction and environmental participation accurately and objectively. For this reason, it is often difficult to provide a suitable remote rehabilitation treatment.

**Hypothesis and significance**

The need of automatic computer-based analysis of spontaneous movements has emerged strongly in recent years to face the growing demand of early assessment of preterm infants.

The development of innovative technologies for the evaluation of interaction and participation would make it possible to start timely a more personalized and targeted rehabilitation treatment.

The development of remote rehabilitation systems allows monitoring of rehabilitation treatment carried out in the patient's natural ecological environment through the internet and communication technologies, helping family members and caregivers to assist the patient.

**Specific aims**

Development and validation of reliable and simple systems of action and movement analysis in order to improve the early detection of potentially disabling conditions and to design and implement effective rehabilitation programs.

**Expected outcomes**

To obtain effective and simple systems for analysis of movement to be used in the clinical practice.

**Significance and innovation**

To have user-friendly technological systems that integrate and support the early detection and rehabilitation treatment of children at risk for disability.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Early rehabilitation allows a reduction of complications in motor, cognitive, and behavioral disabilities, with consequent improvement of patient care and assistance.

---

**Publications**

- 1) Fiaschi P, Cama Armando, Piatelli Gianluca, Moretti Paolo, Pavanello Marco. A Novel Skin and Fascia Opening for Subfascial Inserting of Intrathecal Baclofen Pump. *World Neurosurgery* 2018; 110: 244-24. [IF: 1.924; IF Ministeriale: 4].
- 2) Inuggi A, Bassolino M, Tacchino C, Pippo V, Bergamaschi V, Campus C, De Franchis V, Pozzo T, Moretti Paolo. Ipsilesional functional recruitment within lower mu band in children with unilateral cerebral palsy, an event-related desynchronization study. *EXPERIMENTAL BRAIN RESEARCH* 2018; 236: 517-527. [IF: 1.806; IF Ministeriale: 1].
- 3) Montefiori E, Modenese L, Di Marco R, Magni-Manzoni S, Malattia Clara, Petrarca M, Ronchetti A, van Dijkhuizen P, Viceconti M, Mazzà C. O 104 - MRI-based musculoskeletal models for the quantification of gait in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *GAIT & POSTURE* 2018; 65: 216-218. [IF: 2.273; IF Ministeriale: 3.2].
- 4) Pane M, Coratti G, Brogna C, Mazzone ES, Mayhew A, Fanelli L, Messina S, D'Amico A, Catteruccia M, Scutifero M, Frosini S, Lanzillotta Valentina, Colia G, Cavallaro F, Rolle E, De Sanctis R, Forcina N, Petillo R, Barp A, Gardani A, Pini A, Monaco G, D'Angelo MG, Zanin R, Vita GL, Bruno C, Mongini T, Ricci F, Pegoraro E, Bello L, Berardinelli A, Battini R, Sansone V, Albamonte E, Baranello G, Bertini E, Politano L, Sormani MP, Mercuri E. Upper limb function in Duchenne muscular dystrophy: 24 month longitudinal data. *PLoS One* 2018; 13: e0199223. [IF: 2.766; IF Ministeriale: 4.8].

---

**U.O.C. Neuropsichiatria Infantile**


---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“New acquisitions in Childhood Neuropsychiatric Disorders”*

**Objective(s)**

To investigate about clinical, neurophysiological, neuroradiological and psychopharmacological aspects of different neuropsychiatric disorders and to improve, through better knowledge, the diagnosis, the management, the treatment and the follow-up of these disorders, giving the families a high-level standard of care.

**Description**

The project aims to continue the National and International collaboration, and the studies, already started, concerning in particular:

- **High Specialty Center Epilepsy:** the High Definition EEG (High Density EEG), through source-analysis techniques applied on the signal, will allow a more precise definition of the epileptic focus in epileptic patients candidate to brain surgery; epileptic encephalopathies and idiopathic epilepsies will be characterized by advanced neuroradiological and genetic techniques.
- **Sleep disorders:** the set-up of sleep-wake cycle studies through actigraphy monitoring, will investigate, in particular, sleep disorders in patients with Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorders.
- **High Specialty Center Autism Spectrum Disorders (ASD) and Intellectual Disabilities:** there will be a continuation of the IDEA projects on National Database and neuroradiological data (Arianna project) to explore pathophysiological mechanisms; there will be a prosecution of the analysis of biological, genetical and electroclinical data in ASD patients to exclude and describe symptomatic cases; there will be a new collaboration study (DSAGen) to identify new genes and different genetic mechanisms behind ASD.
- **Complex disabilities and rare neurological disorders:** the International collaborations concerning Rett Syndrome, *ATP1A3* spectrum disorders, Tuberous Sclerosis, Corpus Callosum Agenesis, Cerebellar Pathologies and Cerebral Malformations will be continued, to better identify pathophysiological mechanisms, to find more efficacious treatments, and to ameliorate standard of care.
- **Neuroimmunology:** International collaborations, aiming at defining diagnostic and therapeutic protocols in disorders such as Multiple Sclerosis, Demyelinating Disorders, Autoimmune Encephalitis, Opsoclonus-Myoclonus Syndrome, PANDAS and PANS will be prosecuted.
- **Psychiatry and Neuropsychopharmacology:** neurophysiological and neuroradiological last-generation techniques will be applied on different psychiatric disorders to study disease mechanisms and possibly objectify pharmacological and non-pharmacological response to treatment.

**Internal collaborations**

**Epilepsy:** U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze, U.O.C. Neurochirurgia; U.O.C. Neuroradiologia. **Autism Spectrum Disorders:** U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Genetica Umana. **Rare neurological disorders:** U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, U.O.S.D. Laboratorio di Genetica Molecolare e Biobanche, U.O.C. Clinica Pediatrica e Endocrinologia, U.O.C. Genetica Medica.

Neuroimmunology: U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia, U.O.C. Oncologia, U.O.C. Ematologia, U.O.C. Laboratorio Biologia Molecolare.

### **External collaborations**

Epilepsy: “LICE” Italian centers; C Munari Centre Niguarda Hospital, Milano, National Registry for Dravet Syndrome and other related disorders SCN1A and PCDH19. Neurophysiopathology: SINC, IRCCS San Martino, Genova, UOC Neurochirurgia, C Munari Centre O Niguarda, Milano. Autism Spectrum Disorders: C Becchio, C Ansuini, S. Gustincich, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova; Rete IDEA: IRCCS Stella Maris Pisa, OBG, Roma, Burlo Garofalo, Trieste, Medea, Bosisio Parini, Troina, Enna; G De Leo, Georgia Regents University, Augusta, USA. Rare neurological disorders: J Campistol, H Sant Joan de Déu Barcelona; Istituto Neurologico Besta, Milano; Italian Association for Alternating Hemiplegia of Childhood - AISEA; X Fragile Association; AlRett, AST, Associazione Italiana per la ricerca sulla Sturge-Weber, Neuropsichiatria Infantile Università Messina, Bambino Gesù Pediatric Hospital Roma, AOU San Paolo Milano, Genetica Medica Policlinico Gemelli Roma; Istituto Auxologico Milano, Neuropsichiatria Infantile, Genetica Medica AOU Senese; MA Milkati Duke University, A Arzimanoglou, CHU Lyon, Sanjay Sisodiya, Institute of Neurology, UCL; Neuroimmunology: “Gruppo Italiano Sclerosi Multipla Pediatrica”, Istituto Mondino, Pavia; Opsoclonus Myoclonus Study Group, G. Schlelermaicher, Institute Curie, Paris; Psychiatry and Neuropsychopharmacology: UOC Psichiatria, IRCCS S Martino, Genova, Centri Disturbi della Condotta Alimentare; Family Associations of Eating Disorders, ADHD, ANGSA, Tourette Syndrome, “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.

### **Tasks to reach the specific aims**

- Implementation and set-up of advanced neurophysiological techniques: High Density EEG, sleep-wake cycle studies through actigraphy monitoring.
- Implementation of the usage of the IDEA National Database on ASD.
- Genetic analysis of ASD and other neurological disorders through NGS panel, exome and genome sequencing.
- Magnetic Resonance Imaging 3T functional, voxel-based and anatomical study of ASD, ADHD and rare neurological disorders.
- Characterization of autoantibodies panel and inflammatory indexes in encephalitis, demyelinating disorders, PANDAS and PANS.
- Participation to International observational studies to better characterize rare neurological disorders (in particular, AHC and OMS).

### **Background**

Full clinical characterization, pathophysiology, and treatment of many neuropsychiatric disorders are to date largely unknown. Pathophysiological mechanisms underlying multifactorial biological large-spectrum disorders, such as ASD or ADHD, are crucial to ameliorate treatment and diagnosis and can be explored either by genetic approach or neuroimaging studies. Moreover, genetic background of many rare neurological disorders are still unknown. On the other hand, advanced neurophysiological techniques are necessary to address surgical or medical treatment of epileptic encephalopathies.

Our Division, due to internal and external National and International collaborations, may provide last generation analyses and exams.

**Hypothesis and significance**

Exploring genetic background, functional connectivity, neuroanatomical basis and neurophysiopathology of idiopathic epilepsies, epileptic encephalopathies, rare neurological disorders, ASD, ADHD and neuroimmunological disorders will contribute in the knowledge advance of these disorders.

**Specific aims**

- Precise definition of the epileptic focus in epileptic patients candidate to brain surgery.
- Identify new genes and new phenotypes in epileptic encephalopathies and idiopathic epilepsies.
- Investigate sleep disorders in patients with Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorders.
- Implement the use of IDEA National Database and the branch on ASD.
- Verify cortical plasticity through the use of Transcranial Electric Stimulation, functional MRI and EEG in ASD and Rett Syndrome.
- Analyze biological, genetical and electroclinical data in ASD patients.
- Identify new genes and different genetic mechanisms behind ASD.
- Explore functional connectivity, tractography and voxel-based morphometry in patients with Alternating Hemiplegia of Childhood; collect clinical and therapeutical longitudinal data on a national cohort of patients through an International collaboration.
- To apply prospectively a new diagnostic protocol in patients with PANS/PANDAS and other neuroimmunological disorders, to study the different autoantibodies pattern and CSF biochemical alterations in this group of disorders.

**Expected outcomes**

Exploring genetic background, functional connectivity, neuroanatomical basis and neurophysiopathology of idiopathic epilepsies, epileptic encephalopathies, rare neurological disorders, ASD, ADHD and neuroimmunological disorders will contribute in the knowledge advance of these disorders and help in better defining diagnostic and therapeutic protocols.

**Significance and innovation**

Exploring genetic background, functional connectivity, neuroanatomical basis and neurophysiopathology of idiopathic epilepsies, epileptic encephalopathies, rare neurological disorders, ASD, ADHD, neuroimmunological and psychiatric disorders will contribute in the knowledge advance of these disorders and help in better defining diagnostic and therapeutic protocols. Patients addressing to our Hospital will be diagnosed and investigated through the most recent genetic, neurophysiological and neuroradiological techniques, accordingly to International Research Protocols. Patients will be followed-up accordingly to National and International guidelines and the highest standard of care. The deep collaboration of our Unit with patient families will give the opportunity to broaden and study cohorts of patients affected by rare disorders.

### Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)

The rarity and the complexity of neuropsychiatric disorders call for both clinical and research multidisciplinary approach through last genetic, neuroimaging and electrophysiological instruments. Moreover, our hospital is able, through the presence of different medical disciplines and the International, National and families' collaboration to provide the high standard of care for all of these patients and to contribute to the drawing up of diagnostic and therapeutic protocols.

### Publications

- 1) Accogli A, Scala M, Calcagno A, Castello R, Torella A, Musacchia F, Allegri Anna Elsa Maria, Mancardi Maria Margherita, Maghnie Mohamad, Severino Mariasavina; Telethon Undiagnosed Diseases Program, Nigro V, Capra Valeria. Novel CNS malformations and skeletal anomalies in a patient with Beaulieu-boycott-Innes syndrome. *AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A* 2018; 176(12): 2835-2840. [IF: 2.264; IF Ministeriale: 2].
- 2) Ansuini C, Podda J, Battaglia FM, Veneselli Edvige, Becchio C. One hand, two hands, two people: Prospective sensorimotor control in children with autism. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2018; 29: 89-96. [IF: 4.815; IF Ministeriale: 3.6].
- 3) Burro F, Cama Armando, Lertora Vincenza, Veneselli Edvige, Rossetti S, Pezzuti L. Intellectual efficiency in children and adolescents with spina bifida myelomeningocele and shunted hydrocephalus. *DEVELOPMENTAL NEUROPSYCHOLOGY* 2018; 43: 198-206. [IF: 2.333; IF Ministeriale: 4].
- 4) Cavallo A, Romeo L, Ansuini C, Podda J, Battaglia F, Veneselli Edvige, Pontil M, Becchio C. Prospective motor control obeys to idiosyncratic strategies in autism. *Scientific Reports* 2018; 8(1): 13717. [IF: 4.122; IF Ministeriale: 3.6].
- 5) Ghosh SG, Becker K, Huang H, Dixon-Salazar T, Chai G, Salpietro V, Al-Gazali L, Waisfisz Q, Wang H, Vaux KK, Stanley V, Manole A, Akpulat U, Weiss MM, Efthymiou S, Hanna MG, Minetti Carlo, Striano Pasquale, Pisciotta L, De Grandis Elisa, Altmüller J, Nürnberg P, Thiele H, Yis U, Okur TD, Polat AI, Amiri N, Doosti M, Karimani EG, Toosi MB, Haddad G, Karakaya M, Wirth B, van Hagen JM, Wolf NI, Maroofian R, Houlden H, Cirak S, Gleeson JG. Biallelic Mutations in ADPRHL2, Encoding ADP-Ribosylhydrolase 3, Lead to a Degenerative Pediatric Stress-Induced Epileptic Ataxia Syndrome. *AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS* 2018; 103(3): 431-439. [IF: 8.855; IF Ministeriale: 6].
- 6) Marini C, Porro A, Rastetter A, Dalle C, Rivolta I, Bauer D, Oegema R, Nava C, Parrini E, Mei D, Mercer C, Dhamija R, Chambers C, Coubes C, Thévenon J, Kuentz P, Julia S, Pasquier L, Dubourg C, Carré W, Rosati A, Melani F, Pisano T, Giardino M, Innes AM, Alembik Y, Scheidecker S, Santos M, Figueiroa S, Garrido C, Fusco C, Frattini D, Spagnoli C, Binda A, Granata T, Ragona F, Freri E, Franceschetti S, Canafoglia L, Castellotti B, Gellera C, Milanese R, Mancardi MM, Clark DR, Kok F, Helbig KL, Ichikawa S, Sadler L, Neupauerová J, Laššuthova P, Šterbová K, Laridon A, Brilstra E, Koeleman B, Lemke JR, Zara F, Striano P, Soblet J, Smits G, Deconinck N, Barbuti A, DiFrancesco D, LeGuern E, Guerrini R, Santoro B, Hamacher K, Thiel G, Moroni A, DiFrancesco JC, Depienne C. HCN1 mutation spectrum: from neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond. *BRAIN* 2018; 141: 3160-3178. [IF: 10.848; IF Ministeriale: 10.848].

- 7) Papa FT, Mancardi Maria Margherita, Frullanti E, Fallerini C, Della Chiara V, Zalba-Jadraque L, Baldassarri M, Gamucci A, Mari F, Veneselli Edvige, Renieri A. Personalized therapy in a GRIN1 mutated girl with intellectual disability and epilepsy. *CLINICAL DYSMORPHOLOGY* 2018; 27(1): 18-20. [IF: 0.427; IF Ministeriale: 0.8].
- 8) Pisciotta L, Capra Valeria, Accogli A, Giacomini T, Prato G, Tavares P, Pinto-Basto J, Morana G, Mancardi Maria Margherita. Epileptic Encephalopathy in Adams-Oliver Syndrome Associated to a New DOCK6 Mutation: A Peculiar Behavioral Phenotype. *NEUROPEDIATRICS* 2018; 49: 217-221. [IF: 1.605; IF Ministeriale: 2].
- 9) Raucci U, Parisi P, Vanacore N, Garone G, Bondone C, Palmieri Antonella, Calistri L, Suppiej A, Falsaperla R, Capuano A, Ferro V, Urbino AF, Tallone R, Montemaggi A, Sartori S, Pavone P, Mancardi Margherita, Melani F, Ilvento L, Pelizza MF, Reale A. Acute hyperkinetic movement disorders in Italian paediatric emergency departments. *ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD* 2018; 103: 790-794. [IF: 3.258; IF Ministeriale: 4.8].
- 10) Scala M, Accogli A, De Grandis Elisa, Allegri Anna, Bagowski CP, Shoukier M, Maghnie Mohamad, Capra Valeria. A novel pathogenic MYH3 mutation in a child with Sheldon-Hall syndrome and vertebral fusions. *AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A* 2018; 176: 663-667. [IF: 2.264; IF Ministeriale: 2].
- 11) Stagnaro M, Pisciotta L, Gherzi M, Di Rocco Maja, Gurrieri F, Parrini E, Prato G, Veneselli Edvige, De Grandis Elisa. ATP1A3 spectrum disorders: A video-documented history of 7 genetically confirmed early onset cases. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 264-271. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 12) Tambasco N, Paoletti FP, Prato G, Mancardi Maria Margherita, Prontera P, Giordano L, Grosso S, Romeo A, Pinto F, Savasta S, Peruzzi C, Romoli M, Striano Pasquale, Verrotti A, Belcastro V; Società Italiana Neurologia Pediatrica (SINP) Collaborative Network. Long-term follow-up in pediatric patients with paroxysmal hypothermia (Shapiro's syndrome). *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 1081-1086. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 2.4].
- 13) Tortora Domenico, Martinetti C, Severino Mariasavina, Uccella S, Malova M, Parodi Alessandro, Brera Fabia, Morana Giovanni, Ramenghi Luca A, Rossi Andrea. The effects of mild germinal matrix-intraventricular haemorrhage on the developmental white matter microstructure of preterm neonates: a DTI study. *EUROPEAN RADIOLOGY* 2018; 28: 1157-1166. [IF: 4.027; IF Ministeriale: 6].
- 14) Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Pacetti Mattia, Morana Giovanni, Mancardi Maria Margherita, Capra Valeria, Cama Armando, Pavanello Marco, Rossi Andrea. Noninvasive Assessment of Hemodynamic Stress Distribution after Indirect Revascularization for Pediatric Moyamoya Vasculopathy. *AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY* 2018; 39: 1157-1163. [IF: 3.653; IF Ministeriale: 6].



---

**U.O.C. Neuroradiologia**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Application of MR 7 tesla imaging techniques in CNS disorders in children”*

**Description**

a) Clinics:

- Study of patients with focal epilepsy
- Study of patients with treated hydrocephalus
- Study of previous preterms with hemorrhage of germinal matrix
- Study of sedated patients

b) Technology (with support by local technicians/physicists):

- Development of coils for bone marrow
- Development of DTI/tractography

**Internal Collaborations**

U.O.C. Neurochirurgia, U.O.C. Patologia Neonatale, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica

**External Collaborations**

Consorzio Imago7 – General Electric SpA

**Tasks to reach the specific aims**

MRI is the primary neuroimaging method used for diagnostic purposes in patients with focal epilepsy, and frequently low field studies (1.5 T) can already be sufficient for a basic diagnosis. However, in many cases, particularly when it comes to small focal cortical dysplasias, the 1.5T examination is inconclusive, while the 3T MR can recognize the presence of the malformation. In many cases, however, the cause remains unknown and epilepsy is called cryptogenic. Recent publications have shown that, in some cases of drug-resistant focal epilepsy considered cryptogenic, MRI 7T can demonstrate alterations, such as for example intracortical hypointense strictures in sequences sensitive to magnetic susceptibility, which are associated with the presence of a focal cortical dysplasia diagnosed histopathologically after surgery. It is thus very important to assess the effective value of 7T MRI in the diagnosis of this disorder and to select patients appropriately, in view of the fact that this machine is not yet widely available (only one unit in Italy) and the clinical indications of the exam are still unascertained.

**Background**

Numerous studies have definitively demonstrated the fundamental importance of the magnetic field power factor in determining the precision and, ultimately, the information content of diagnostic tests performed using MRI. In particular in the study of the brain, the superiority of high magnetic field systems (3 Tesla) compared to conventional systems (1.5 T) is now well demonstrated. However, there are increasing information regarding the human use of ultra high-field MR systems (equal to or greater than 7 T). Over the past ten years, several hundreds of scientific articles have been published, which have shown the benefits of this tool in the study of biological tissues and in particular of brain tissues. The 7T MRI allows in particular to obtain images with submillimetric spatial resolution, of fundamental importance in the anatomic-functional study both in normal subjects and in various pathological conditions, including epilepsy, metabolic and neurodegenerative diseases.

**Hypothesis and significance**

The main objective of the study is the clinical validation of the MR studies performed on 7T magnet in the field of pediatric-onset focal epilepsy, evaluating the yield compared to similar investigations performed at lower magnetic field strength. Through a comparison with the current notions regarding conventional studies on low field magnets (1.5 T or 3 T) we basically propose to ultimately demonstrate the presumed superiority of the 7T MR investigation in terms of information wealth and for the purpose of a better diagnosis, and under which conditions the study is indicated.

**Specific aims**

This is an experimental study in which examinations performed on 7T MRI are evaluated and compared with previously performed tests performed on the same patients on 3T or 1.5T MR units, in patients suffering from pharmaco-resistant focal epilepsy.

Patients will be divided into two groups:

- (i) **group 1** consisting of patients with cryptogenic epilepsy, in which the previously performed MRI studies did not detect causal lesions;
- (ii) **group 2** consisting of patients with lesional epilepsy, in which the MR examinations have already recognized the presence of causative lesions and in which we try to prove whether the 7T MRI exam provides significant additional information.

**Expected outcomes**

Primary endpoints:

- Number of cases in which, in the face of the negative result of a previous 3T or 1.5T MRI study, 7T MRI has identified the presence of lesions responsible for epilepsy.
- Number of cases in which, in the presence of alterations already diagnosed in a previous 3T or 1.5T MRI exam, 7T MRI correctly identified the pathology itself, providing a better representation.
- Secondary endpoint: number of 7T MRI exams interrupted due to patient discomfort

**Significance and innovation**

It is believed that the MRI 7T examination will allow the identification of dysplastic cortical areas that are not recognizable by means of examinations with a lower magnetic field, and that this may improve the possibility of access to neurosurgery for the purpose of controlling epilepsy itself. There is also the possibility to obtain earlier diagnoses and to improve the pre-surgical anatomical-functional characterization, potentially decreasing the use of invasive diagnostic investigations (eg the insertion of cortical electrodes) allowing the neurosurgeon to plan a less invasive intervention, at the same time maximizing surgical resectability. The implementation of highly complex biomedical technology will allow the development of applied research projects extending to other non-medical disciplines including Bioengineering, Medical Physics, Biochemistry and Computer Science.

---

*“Radiogenomics of pediatric brain tumors by NGS and molecular imaging for a personalized therapy”*

**Description**

In the three-year period, children with brain tumors, especially infiltrating and diffuse astrocytic tumors (all degrees), will be enrolled. All the patients will undergo metabolic imaging (high field MR with perfusion sequences ASL and proteic imaging-APT; PET with aminoacids) and tumor tissues will be analyzed by NGS (WES and epitrascriptome). NGS

analyses will be performed on patient's blood. Wherever possible, a tumor cell culture will be arranged. Genotype-phenotype correlation with clinical information will be performed. Imaging and somatic genomics data will be analyzed and integrated. The presence of therapeutic targets will be checked. When possible, the drug effect will be tested on the tumor cell line. When possible, after conventional therapy, in the presence of a relapse, targeted therapy will be administered.

**Internal Collaborations**

U.O.S.D. Centro di Neuro-oncologia, U.O.C. Neurochirurgia, U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze

**External Collaborations**

Medicina Nucleare Ospedale Galliera Genova, S.C. Pediatria Oncologica Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano, Radioterapia Pediatrica/Fisica Medica IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano

**Tasks to reach the specific aims**

The focus of our Unit in this research is a multimodal analysis of the amino-acid metabolism of pediatric gliomas, integrating in-vivo neuroimaging molecular data gathered by 18F-L-3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) Positron Emission Tomography (PET) and advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) techniques, with biological features of pediatric gliomas at molecular and cellular levels.

**Background**

Pediatric brain gliomas include a heterogeneous spectrum of neoplasms with different degrees of malignancy. Today, patient stratification and targeted treatments are the main clinical request, already available for some entities. A synergic approach to identify new anticancer therapies is based on the study of tumor cell metabolism by molecular imaging. The delineation of a metabolic map may be achieved by integrating in-vivo imaging data with Positron Emission Tomography using an amino-acid tracer such as 18F-DOPA and conventional and advanced MRI techniques.

**Hypothesis and significance**

Malignant gliomas have an active metabolism, voracious of amino-acids, displaying enhanced and altered channeling of amino-acids into selected pathways that may be associated with rapid tumor growth. A correlation may be found between 18F-DOPA uptake together with the levels of expression of its carriers, on one hand, and the tumors' aggressiveness, on the other. Furthermore, since some amino-acids transporters coordinate the cancer cells' growth through the activation of key-points of several metabolic pathways, they could be therapeutic targets.

To date, it is unclear which amino-acid transporters are involved in 18F-DOPA uptake while probably there is not a unique carrier. From a clinical point of view, combining functional and metabolic data gathered by MRI and 18F-DOPA PET may provide new information that are not achievable by any of them in isolation.

**Specific aims**

Aim 1: Radiogenomic analysis of MRI and 18F-DOPA PET metabolic data of pediatric gliomas.

Aim 2: To define at protein level which amino-acid carriers are related to the uptake of 18F-DOPA and if their activities could serve as predictors of aggressiveness in pediatric gliomas.

Aim 2: To identify possible new drug targets among the components of the amino-acid response pathways, involved in both growth and survival of cancer cells through the correlation of expression data, clinical information and molecular imaging.

**Expected outcomes**

Combining functional and metabolic data gathered by MRI and 18F-DOPA PET may provide new information that are not achievable by any of them in isolation. We previously reported the significant diagnostic contribution of multimodal MRI and 18F-DOPA PET as a reliable imaging biomarker of pediatric infiltrative gliomas. Through gene expression studies on tumor tissue we are looking at other possible amino-acid carriers involved in DOPA accumulation. The present proposal is also expected to provide an important molecular basis for novel diagnostic markers and new attractive targets in the treatment of pediatric gliomas.

**Significance and innovation**

A deep study of the biochemical and molecular features of amino-acid metabolism in pediatric gliomas is currently lacking and may potentially have several clinical implications.

Compared with traditional research approach, we intend to integrate neuroimaging data with biological features of gliomas and we will try to overcome the lack of knowledge regarding the mechanism of amino-acid uptake. The understanding of the biochemical and molecular basis of metabolic imaging can improve diagnosis, providing both a 'metabolic map', which could define new pathological and molecular markers, and new and effective therapy-targets. The synergism of metabolic data and imaging may affect positively the diagnostic work-up. Integration of information gathered by functional MRI data with PET is expected to further help clinicians to better stratify patients with gliomas, for diagnostic, therapeutic and prognostic purposes.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Fully integrated PET/MRI hybrid systems will soon become available on the market, allowing to combine the advantages of both techniques in a single installation. These scanners represent the future for neuro-oncology diagnostic imaging. Combined data will be used to direct tissue sampling to an appropriate location and to optimize the therapeutic decision making process so as to plan an individualized treatment strategy. Identification of additional information related to tumor metabolome might add a better understanding of the biology of gliomas, and a deeper study of the mechanisms related to DOPA-PET uptake may lead to discovery of therapeutic and diagnostic target candidates, and has the chance to be transferred to the clinic.

---

*"Clinical and neuroradiological characterization of malformative, metabolic, and neurodegenerative disorders of CNS in pediatric age"*

**Description**

Development of new neuroimaging methods and innovative diagnostic approaches in the brain and bone marrow neuro-metabolic, neurodegenerative, and malformative fields

**Internal Collaborations**

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, UOC Neuropsichiatria Infantile, UOC Neurochirurgia, UOSD Neuro-oncologia, UOC Neuroradiologia

**External Collaborations**

DIBRIS – Università di Genova

Rete COST (unione europea): Neuro-MIG (malformazioni dello sviluppo corticale)

**Tasks to reach the specific aims**

In the field of brain malformations, study protocols will be implemented with DTI and tractography aimed at identifying new classification categories based on the innovative concepts of axonal pathfinding. Cooperative work within the European COST network will be aimed at revising the current classification of malformations of cortical development.

Regarding metabolic and neurodegenerative diseases, advanced imaging modalities such as QSM (quantitative susceptibility mapping) will be used to describe the microstructural changes of the white substance during the evolution phases of the healthy brain and in various conditions in which myelin structure is altered or deposition of paramagnetic ions such as iron and calcium occurs.

Fetal MRI studies will be performed on a 3T magnet both regarding prenatal studies as well as ex-vivo assessments.

**Background**

Magnetic resonance imaging (MRI) has revolutionized the understanding of the morphology of the central nervous system in both normal and pathological conditions, and has allowed to perform non-invasive studies of the physiological changes that occur in humans during development and the various phases of cerebral maturation, both pre- and post-natally.

High magnetic field MRI (3 Tesla) has multiple advantages over conventional equipment (1.5 T field strength). Among these, the doubling of the signal / noise ratio, which directly influences the quality of the acquired images allowing to reach a submillimetric spatial resolution in shorter times than a lower quality exam on standard equipment. This not only results in a significant increase in the informative content of basic anatomical images, but also and above all in the possibility of more effective implementation of functional imaging studies that allow to investigate the metabolic and microstructural properties of the tissues under normal and abnormal circumstances.

**Hypothesis and significance**

1. To better understand the complex networks of plasticity and connectivity of the central nervous system in children affected by a large number of specific brain disorders.
2. To establish new imaging criteria for the definition of the brain phenotype in brain tumors, malformations, neurometabolic and neurodegenerative diseases.
3. To develop new post-analysis techniques in the field of advanced methods such as DTI and fMRI.
4. To establish the role of 3T MRI in the field of fetal and postmortem imaging.

**Specific aims**

To introduce fast-MRI protocols in order to reduce the number of CT scans for pediatric brain-MRI indications, especially for urgent cases.

To implement 3T MRI for fetal studies, both in vivo and ex vivo (post-mortem examinations to assist anatomo-pathological studies).

To evaluate the role of 3T MRI, including the use of novel MR imaging techniques (ASL, APT, QSM...) in the study of rare diseases, including developmental malformations, metabolic and neurodegenerative conditions.

**Expected outcomes**

- Increased number of MRI examinations per unit of time (work output)
- Reduction of sedations for not completely cooperative patients
- Reduction of repeat examinations because of incomplete information/poor exam quality
- Reduction of brain CT examinations (reduction of radiation doses to the population, enhanced radioprotection)
- Support to anatomic-pathological studies with the implementation of post-mortem MRI

**Significance and innovation**

Expected results have an immediate impact on transferability. The Institute is in fact home to many national and international reference clinical centers, including Rheumatology-related Pediatrics, Neurosciences, Neurosurgery, Interventional Cardiology and Cardiac Surgery, Hematology-Oncology. The technology will therefore be made available to all patients belonging to these and to the other clinical departments of the Institute, to which patients are referred also from outside the Liguria Region.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Application of faster, targeted MRI technology to the field of rare diseases will increase the output (more examinations can be performed in any given time) while providing an approach that is tailored to individual patient needs (precision medicine). There will be a reduction of the expenditures related to patient sedations. An important impact in terms of X-ray dose reduction is also expected in view of the decrease of CT examinations in favor of rapid MRI scans. An increase in the quality of information is also expected in the field of fetal MRI, both in vivo and ex vivo.

---

*“A multidisciplinary network model combining IMaging and GENetic Innovation to Understand Stroke: gathering new evidences from multi-omic data for personalized management (IM-GENIUS)”*

**Description**

- (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 investigate the causes of arterial ischemic and hemorrhagic stroke in neonates and children using a multimodal 3T MRI approach
- (3) 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.

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.

#### **Internal Collaborations**

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

#### **External Collaborations**

UOC Neurologia 9 – Malattie cerebrovascolari, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta  
DIBRIS Unige – Philips Imaging

#### **Tasks to reach the specific aims**

This is a prospective longitudinal project. Patients will be selected from the Gaslini Institute Registry, which includes over 350 patients with perinatal and pediatric AIS. Additionally, voluntary patients will be recruited with the collaboration of the A.L.I.Ce Italia and fightthestroke associations. For the connectome analysis, at least 30 children with perinatal AIS and 20 patients with pediatric stroke, aged between 6 and 18 years, will be enrolled in this study. Age and sex-matched healthy controls will be selected among patients who will undergo brain MRI for headaches, minor head trauma or minor neurological problems. Finally, all patients with arteriopathies and/or acute AIS will be enrolled in the study, in order to evaluate the role of advanced 3T MR techniques in the neuroradiological characterization of pediatric AIS. Patients will go through a careful clinical, neurological and genetic characterization in the new "Stroke Center" created at the Gaslini Hospital, including a Complete neurological, EEG and neuropsychological assessment, psychiatric evaluation, Genetic evaluation supported by NGS-panels, WES and WGS. A detailed neuroradiological study will be performed in all patients on a Philips Ingenia 3T MR unit with a 32-channel head coil, including conventional imaging, 3D T1-weighted sequence, MR angiography, DWI with 64 diffusion encoding directions and multiple b values, Resting state BOLD fMRI, Arterial spin labeled perfusion MRI (3D pCASL). In patients with pediatric AIS, two additional sequences will be obtained after injection of gadolinium based contrast medium: DSC T2\* perfusion imaging and Black blood vessel wall imaging.

#### **Background**

Stroke has been considered a rare event in neonates and children, with a reported incidence of combined ischemic and hemorrhagic pediatric stroke ranging from 1.2 to 13 cases per 100,000 children under 18 years of age; in neonatal period the incidence appears to be 17-times higher (up to 2 out of 1000 newborn). However, perinatal and pediatric stroke is likely more common than expected. It is frequently undiagnosed, diagnosed late, or misdiagnosed. Causes in children are manifold and comprise both

genetic and epigenetic factors. The role of imaging studies, such as MRI or CT, remains pivotal but their implementation into management strategies still needs to be elucidated, as treatment strategies (including the issue of endovascular interventional treatment) are anecdotal and not confirmed in large-cohort prospective studies.

### **Hypothesis and significance**

We hypothesize that functional and structural connectome analysis may unravel the mechanisms of brain plasticity in children who suffered ischemic injury during the perinatal and pediatric period. Moreover, we hypothesize that an advanced multimodal MR approach in pediatric stroke will improve the diagnostic rate and our knowledge on the underlying causes and long-term outcome of this disorder.

### **Specific aims**

- (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) Directly measure subcortical disconnection and to analyze brain network reorganization after isolated perinatal and pediatric AIS
- (3) To correlate the structural and functional reorganization with neurological outcome in a large patient cohort, through the use of up-to-date 3T MRI neuroimaging techniques
- (4) To assess the role of new perfusion and vessel wall MR techniques in a large cohort of children with arteriopathies and pediatric AIS, in order to unravel distinct AIS pathogeneses, provide genotype-phenotype correlations, and guide decisions regarding surgical and medical therapies
- (5) 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.

### **Expected outcomes**

We expect to:

- identify structural or functional MR biomarkers or prognostic factors that may be used to improve neuro-rehabilitation protocols.
- Improve the outcome of patients with stroke and cerebral arteriopathies, identifying the underlying causes of the disease.
- Widen the genotype-phenotype spectrum in pediatric stroke describing specific neuroimaging features in new genetic conditions associated with stroke.

### **Significance and innovation**

The results of this study will increase our knowledge of pediatric and neonatal AIS and will provide new diagnostic and prognostic tools that will ameliorate the general but also individual care in these patients. This multidisciplinary and comprehensive approach has never been adopted before in Italy.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This project will have an important impact for the SSN, since the genetic characterization and discovery of MRI biomarkers of brain plasticity in pediatric patients with AIS will improve the knowledge and effectiveness of medical/rehabilitative therapies, as well as the quality of life in these children.



Implementation and sharing of new diagnostic MRI protocols in children with stroke will lead to an improvement of medical cares in this group of patients.

---

*“3D Pseudocontinuous arterial spin labelling (3D pCASL) and Black Blood Vessel Wall Imaging (BBVWI) in the diagnosis and follow-up of pediatric patients with brain stroke and CNS vasculopathies”*

#### **Description**

1. To validate the clinical use of 3T 3DpCASL and BBVWI 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

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.

#### **Internal Collaborations**

UOC Neuroradiologia – UOC Neuropsichiatria Infantile– UOC Neurochirurgia – UOSD Emostasi e Trombosi

**External Collaborations**

DIBRIS Unige – Philips Imaging

**Tasks to reach the specific aims**

This is a prospective longitudinal project. All patients younger than 16 years of age, with CNS vasculopathies and stroke will undergo MRI study at clinical onset and during post-surgery follow-up. Age and sex-matched controls studied for minor head trauma, neurological problems of headaches and with normal brain MRI will be also included for comparing exclusively the 3D pCASL results. Any subject with contraindications to an MRI, as determined by standard screening procedures, poor cooperation leading to reduced quality of MR images, and contraindications to the use of contrast material (in affected subjects) will be excluded from the study.

For each 3D pCASL perfusion study the rCBF map will be obtained by the MR scanner system. For each DSC perfusion study rCBF, rCBV, MTT, TTP, T0 and Delay maps will be calculated by using the MR T2\* Brain Perfusion tool included in Philips IntelliSpace Portal 8.0. A ROI-based approach and a voxel-based analysis will be performed to evaluate groups differences in perfusion parameters.

Clinical and neurological conditions of patients included in the study will be evaluated by a neurologist and a neurosurgeon before the surgical treatment and after the operation at 6th, 12th and 24th month. Perfusion data obtained using both MRI techniques at each time-point will be related to the clinical data to evaluate which are the perfusion parameters that may be used for defining the right timing for neurosurgical revascularization and for predicting the efficacy of the surgical treatment.

**Background**

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. One of the treatment option for these patients is surgical revascularization of cerebral ischemic areas to prevent occurrence of further ischemic events. MRI with perfusion imaging is often used to supplement information for treatment 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. 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), but data are still lacking regarding the role of these alternative MR perfusion techniques in the pediatric population.

**Hypothesis and significance**

We hypothesized that brain perfusion evaluation obtained in pediatric patients with CNS vasculopathy using the newest non-invasive 3D pCASL perfusion technique, might be as reliable as the standard of reference DSC-T2\* PWI. In this way we may verify whether clinically viable perfusion data may be obtained noninvasively in a potentially vulnerable population such as the pediatric age group.

**Specific aims**

- To validate the clinical use of 3T 3DpCASL in pediatric patients with CNS vasculopathies and stroke, including moyamoya disease, PHACE syndrome and fibromuscular dysplasia
- To define the right timing for neurosurgical revascularization based on 3DpCASL analysis
- To estimate efficacy and extent of surgical indirect revascularization based on 3DpCASL results.

**Expected outcomes**

We expected to find:

- Strong correlation between perfusion data obtained with ASL and DSC techniques
- Significant difference between operated and non-operated hemispheres on ASL and DSC indices
- Significant association between clinical outcomes and MR perfusion findings with both ASL and DSC techniques

**Significance and innovation**

Results of this project may establish whether clinically viable brain perfusion data may be obtained noninvasively in a potentially vulnerable population such as the pediatric age group with CNS vasculopathy. Indeed, 3DPCASL technique would avoid the placement of venous access and the use of contrast media to children, thus reducing the risk of adverse reactions to gadolinium.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This project aims to define objective criteria of brain perfusion for estimating the risk of developing post-ischemic deficit in children with CNS vasculopathy. The possibility to identify pediatric patients at high risk for sub-optimal post-surgical outcome could significantly impact their management favoring the early directing to medical/rehabilitation therapy. The resulting improvement of the effectiveness of medical/rehabilitative therapies will determine an improvement in health and life quality of children with CNS vasculopathy, a population with long life expectancy, with favorable effects on costs on the National Health System.

---

*“Role Of Advanced MRI Sequences In Predicting The Outcome Of Preterm Neonates”***Objective(s)**

1. To compare the microstructural and functional parameters between preterm neonates with normal MRI and preterm neonates with pathologic MRI performed at 32 and 40 weeks of gestational age.
2. To evaluate the correlation between the advanced MRI data and the clinical outcome at 24 months corrected age.
3. To compare the prognostic value of advanced and conventional MRI sequences.

**Description**

Brain lesions in preterm neonates remain an important cause of neurologic disability and represent one of the leading causes of impaired brain development. Nevertheless, also preterm neonates with normal brain MRI at term corrected age may show atypical development during infancy. The rationale of the project was to evaluate the role of advanced MRI sequences (diffusion tensor imaging (DTI), arterial spin labeling (ASL)

perfusion, susceptibility weight imaging (SWI), quantitative susceptibility map analysis (QSM), and resting-state functional MRI (Rs-fMRI)) in detecting early changes that affect preterm neonatal brain, especially in those patients who show no abnormalities at conventional MRI or presented small brain lesions (i.e. low grade germinal matrix-intraventricular hemorrhage). Additionally, the prognostic value of advanced MRI sequences for neurodevelopmental outcome at 24 months of age of this specific group of preterm neonates will be explored.

**Internal collaborations**

UO Neonatal Intensive Care Unit; UO Neuropsychiatry; UO Neurosurgery.

**External collaborations**

DIBRIS University of Genoa; ITAB University of Chieti

**Tasks to reach the specific aims**

This is a prospective longitudinal project. We will enroll a large group of preterm neonates who underwent brain MRI study at term corrected age, including both conventional and advanced MRI sequences (diffusion tensor imaging (DTI), arterial spin labeling (ASL) perfusion, susceptibility weight imaging (SWI), quantitative susceptibility map analysis (QSM), and resting-state functional MRI (Rs-fMRI)). Then, we selected neonates with normal findings or minor brain lesions (i.e. low grade germinal matrix-intraventricular hemorrhage) at conventional MRI. We will evaluate brain structural and functional features of this group of patients using advanced brain techniques at term corrected age, including white matter microstructure, brain susceptibility, and brain connectivity. MRI data analysis will be performed using multiple open-source tools (FSL, SPM, Conn) and the MRI Philips WorkStation. Subsequently, we will evaluate neurodevelopmental predictive capabilities of these new sequences correlating MRI data with the neurodevelopmental outcome at 24 months corrected age. The clinical assessment of patients will be performed in collaboration with U.O Neuropsychiatry using Griffiths' Neurodevelopmental Scales 0-2 and Bayley scales.

**Background**

With advances in obstetric and neonatal care, contemporary cohorts of preterm survivors commonly display less severe brain injury that does not appear to involve pronounced glial or neuronal loss. Even if these preterm neonates usually present a lower incidence of cerebral palsy, they remain at high risk for milder and later impairment of the neurological functions, comprising cognitive, language and behavioral disorders. The neuropathologic conditions leading to adverse neurodevelopmental sequelae in later life in preterm neonates without any apparent injury to the brain parenchyma are areas of active research and clinical focus. Conventional MR imaging plays a crucial role in the identification of structural brain abnormalities and in the evaluation of altered brain growth, thus capturing the effect of preterm birth on the immature brain. Nevertheless, only using conventional MRI data is demonstrated to be insufficient to predict neurodevelopmental outcome for individual patients, in particular in those patients with subtle or minimal brain abnormalities. Newer MR imaging techniques offer higher sensitivity to more subtle structural and functional alterations, thus potentially providing a better insight for understanding the anatomic substrate for cognitive difficulties in the population of preterm neonates.

**Hypothesis and significance**

In this project we hypothesized that advanced MRI sequences (susceptibility weight imaging (SWI), diffusion tensor imaging (DTI), arterial spin labeling (ASL) perfusion, quantitative susceptibility map analysis (QSM), and resting-state functional MRI (Rs-fMRI)) may detect early subtle changes that affect preterm neonatal brain, especially in those patients who show no abnormalities at conventional MRI or presented small brain lesions (i.e. low grade germinal matrix- intraventricular hemorrhage). We also assumed that the prognostic value of advanced MRI sequences in predicting the neurodevelopmental outcome at 24 months of this specific group of preterm neonates is higher than that of conventional MR sequences.

**Specific aims**

1. To compare the microstructural and functional parameters between preterm neonates with normal MRI and preterm neonates with pathologic MRI performed at 32 and 40 weeks of gestational age
2. To evaluate the correlation between the advanced MRI data and the clinical outcome at 24 months corrected age
3. To compare the prognostic value of advanced and conventional MRI sequences

**Expected outcomes**

We expected to find:

- White matter and gray matter microstructural abnormalities in preterm neonates with normal findings at conventional MRI
- Functional and structural connectivity abnormalities in preterm neonates with normal findings at conventional MRI
- High prognostic values of advanced MRI parameters for the neurodevelopmental outcome at 24 months of preterm neonates.
- Higher prognostic value of advanced MRI parameters for the neurodevelopmental outcome at 24 months than conventional MRI.

**Significance and innovation**

Premature birth represents a significant risk of brain damage and neurodevelopmental disability and feasible, objective and non-invasive ways for the early detection of functional abnormality represents a priority given the large number of infants affected. The current project aims to improve health and well-being of a large group of patients with a long-life expectancy and to sensibly reduce care and education costs associated with long-term disability. The project is highly innovative as it represents an original attempt to predict the behavioral outcome of preterm neonates through a multimodal assessment of brain function and structure, using advanced MRI techniques. It also allows to test the prognostic value of each advanced technique, thus overcoming the prognostic limits of conventional MRI sequences.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

This project aims to define objective criteria of multimodal brain advanced imaging for estimating the risk of developing neurodevelopmental deficit in preterm neonates. The possibility to identify preterm neonates at high risk for sub-optimal neuropsychological development could significantly impact their management favoring the early directing to medical/rehabilitation therapy. The resulting improvement of the effectiveness of medical/rehabilitative therapies will determine an improvement in health and life

---

quality of preterm neonates, a population with long life expectancy, with favorable effects on costs on the National Health System.

---

## Publications

- 1) Accogli A, Scala M, Calcagno A, Castello R, Torella A, Musacchia F, Allegri Anna Elsa Maria, Mancardi Maria Margherita, Maghnie Mohamad, Severino Mariasavina; Telethon Undiagnosed Diseases Program, Nigro V, Capra Valeria. Novel CNS malformations and skeletal anomalies in a patient with Beaulieu-boycott-Innes syndrome. *AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A* 2018; 176(12): 2835-2840. [IF: 2.264; IF Ministeriale: 2].
- 2) Baldovini C, Sorrentino Stefania, Alves CA, Piatelli G, Garaventa A, Morana G, Nozza P. Congenital Myoepithelial Carcinoma of Soft Tissue Associated With Cystic Myoepithelioma. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY* 2018; 26: 78-83. [IF: 1.188; IF Ministeriale: 2].
- 3) Bertamino Marta, Severino Mariasavina, Grossi A, Rusmini Marta, Tortora Domenico, Gandolfo Carlo, Pederzoli S, Malattia Clara, Picco Paolo Pietro, Striano Pasquale, Ceccherini Isabella, Di Rocco Maja; Gaslini Pediatric Stroke Group. ABC6 mutations and early onset stroke: Two cases of a typical Pseudoxanthoma Elasticum. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 725-728. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 4) Choudhary AK, Servaes S, Slovis TL, Palusci VJ, Hedlund GL, Narang SK, Moreno JA, Dias MS, Christian CW, Nelson MD Jr, Silvera VM, Palasis S, Raissaki M, Rossi Andrea, Offiah AC. Consensus statement on abusive head trauma in infants and young children. *PEDIATRIC RADIOLOGY* 2018; 48: 1048-1065. [IF: 1.826; IF Ministeriale: 2.4].
- 5) Conte G, Righini A, Griffiths PD, Rustico M, Lanna M, Mackie FL, Pinelli L, Profumo F, Persico N, Igra MS, Parazzini C, Doneda C, Fichera A, Ambrosi C, Kilby M, Severino Mariasavina, Triulzi F, Rossi Andrea, Skipper N. Brain-injured Survivors of Monochorionic Twin Pregnancies Complicated by Single Intrauterine Death: MR Findings in a Multicenter Study. *RADIOLOGY* 2018; 288: 582-590. [IF: 7.469; IF Ministeriale: 3.6].
- 6) Frosina G, Ravetti JL, Corvò R, Fella M, Garré Maria Luisa, Levrero F, Marcello D, Marubbi D, Morana Giovanni, Mussap M, Neumaier CE, Profumo A, Raso Alessandro, Rosa F, Vagge S, Vecchio D, Verrico A, Zona G, Daga A. Faithful animal modelling of human glioma by using primary initiating cells and its implications for radiosensitization therapy [ARRIVE 1]. *Scientific Reports* 2018; 21: s41598-018-32578-w. [IF: 4.122; IF Ministeriale: 6].
- 7) Godano E, Morana Giovanni, Di Iorgi Natascia, Pistorio Angela, Allegri Anna Elsa Maria, Napoli Flavia, Gastaldi Roberto, Calcagno A, Patti G, Gallizia A, Notarnicola S, Giaccardi M, Noli S, Severino Mariasavina, Tortora Domenico, Rossi Andrea, Maghnie Mohamad. Role of MRI T2-DRIVE in the assessment of pituitary stalk abnormalities without gadolinium in pituitary diseases. *EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY* 2018; 178: 613-622. [IF: 4.333; IF Ministeriale: 6].
- 8) Iacomino Michele, Fiorillo Chiara, Torella A, Severino Mariasavina, Broda Paolo, Romano C, Falsaperla R, Pozzolini Giulia, Minetti Carlo, Striano Pasquale, Nigro V, Zara Federico. Spinal motor neuron involvement in a patient with homozygous PRUNE mutation. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 541-543. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].

- 9) Iapadre G, Morana Giovanni, Vari MS, Pinto F, Lanteri Paola, Tessa A, Santorelli FM, Striano Pasquale, Verrotti A. A novel homozygous MFN2 mutation associated with severe and atypical CMT2 phenotype. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 563-567. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 10) Kirat N, De Cauwer H, Ceulemans B, Vanneste D, Rossi Andrea. Influenza-associated encephalopathy with extensive reversible restricted diffusion within the white matter. *ACTA NEUROLOGICA BELGICA* 2018; 118: 553-555. [IF: 2.072; IF Ministeriale: 1].
- 11) Merk DJ, Ohli J, Merk ND, Thatikonda V, Morrissy S, Schoof M, Schmid SN, Harrison L, Filser S, Ahlfeld J, Erkek S, Raithatha K, Andreska T, Weißhaar M, Launspach M, Neumann JE, Shakarami M, Plenker D, Marra MA, Li Y, Mungall AJ, Moore RA, Ma Y, Jones SJM, Lutz B, Ertl-Wagner B, Rossi A, Wagener R, Siebert R, Jung A, Eberhart CG, Lach B, Sendtner M, Pfister SM, Taylor MD, Chavez L, Kool M, Schüller U. Opposing Effects of CREBBP Mutations Govern the Phenotype of Rubinstein-Taybi Syndrome and Adult SHH Medulloblastoma. *DEVELOPMENTAL CELL* 2018; 44(6): 709-724. [IF: 9.616; IF Ministeriale: 3.6].
- 12) Morana Giovanni, Alves CA, Tortora Domenico, Finlay JL, Severino Mariasavino, Nozza P, Ravegnani M, Pavanello Marco, Milanaccio Claudia, Maghnie Mohamad, Rossi Andrea, Garrè Maria Luisa. T2\*-based MR imaging (gradient echo or susceptibility-weighted imaging) in midline and off-midline intracranial germ cell tumors: a pilot study. *NEURORADIOLOGY* 2018; 60: 89-99. [IF: 2.346; IF Ministeriale: 4].
- 13) Morana Giovanni, Lanteri Paola, Tortora Domenico, Martinetti C, Garaventa Alberto. Spinal nerve roots contrast enhancement following anti-GD2 antibody therapy in neuroblastoma. *NEUROLOGY* 2018; 90: 895-896. [IF: 8.055; IF Ministeriale: 3].
- 14) Morana Giovanni, Tortora Domenico, Staglianò S, Nozza P, Mascelli Samantha, Severino Mariaseverino, Piatelli Gianluca, Consales Alessandro, Lequin M, Garrè Maria Luisa, Rossi Andrea. Pediatric astrocytic tumor grading: comparison between arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI perfusion. *NEURORADIOLOGY* 2018; 60(4): 437-446. [IF: 2.346; IF Ministeriale: 4].
- 15) Pisciotta L, Capra Valeria, Accogli A, Giacomini T, Prato G, Tavares P, Pinto-Basto J, Morana G, Mancardi Maria Margherita. Epileptic Encephalopathy in Adams-Oliver Syndrome Associated to a New DOCK6 Mutation: A Peculiar Behavioral Phenotype. *NEUROPEDIATRICS* 2018; 49: 217-221. [IF: 1.605; IF Ministeriale: 2].
- 16) Ponzoni Mirco, Curnis F, Brignole Chiara, Bruno S, Guarnieri D, Sitia L, Marotta R, Sacchi A, Bauckneht M, Buschiazzo A, Rossi Andrea, Di Paolo Daniela, Perri Patrizia, Gori A, Sementa Angela Rita, Emionite L, Cilli M, Tamma R, Ribatti D, Pompa PP, Marini C, Sambuceti G, Corti A, Pastorino F. Enhancement of Tumor Homing by Chemotherapy-Loaded Nanoparticles. *Small* 2018; 14: e1802886. [IF: 9.598; IF Ministeriale: 6].
- 17) Prior A, Severino Mariasavina, Rossi Andrea, Pavanello Marco, Piatelli Gianluca, Consales Alessandro. Acute Communicating Hydrocephalus as Spinal Cord Surgery Complication in Patient with Lumbar Lipomyelocele. *World Neurosurgery* 2018; 115: 468-472. [IF: 1.924; IF Ministeriale: 4].
- 18) Scala M, Fiaschi P, Capra Valeria, Garrè Maria Luisa, Tortora Domenico, Ravegnani M, Pavanello Marco. When and why is surgical revascularization indicated for the treatment of moyamoya syndrome in patients with RASopathies? A systematic review

- of the literature and a single institute experience. *CHILDS NERVOUS SYSTEM* 2018; 34: 1311-1323. [IF: 1.235; IF Ministeriale: 2].
- 19) Severino Mariasavina, Giacomini T, Verrina Enrico, Prato G, Rossi Andrea. Reversible cerebral vasoconstriction complicating cerebral atherosclerotic vascular disease in Schimke immuno-osseous dysplasia. *NEURORADIOLOGY* 2018; 60(9): 885-888. [IF: 2.346; IF Ministeriale: 2].
  - 20) Severino Mariasavina, Lualdi Susanna, Fiorillo Chiara, Striano Pasquale, De Toni T, Peluso S, De Michele G, Rossi Andrea, Filocamo Mirella, Bruno Claudio. Unusual white matter involvement in EAST syndrome associated with novel KCNJ10 mutations. *JOURNAL OF NEUROLOGY* 2018; 265: 1419-1425. [IF: 3.783; IF Ministeriale: 6].
  - 21) Staglianò S, D'Arco F, Tan AP, Jeelani O, Morana Giovanni, Mankad K. Haemostatic material (Surgicel(®)) mimicking residual tumour: magnetic resonance imaging findings in operated pediatric neuro-oncology cases. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 2018; 8: 971-978. [IF: 2.231; IF Ministeriale: 2].
  - 22) Tassano E, Uccella S, Giacomini T, Severino M, Siri L, Gherzi M, Celle ME, Porta S, Gimelli G, Ronchetto P. 3q29 microduplication syndrome: Description of two new cases and delineation of the minimal critical region. *European Journal of Medical Genetics* 2018; 61(8): 428-433. [IF: 2.004; IF Ministeriale: 2].
  - 23) Tassano Elisa, Uccella S, Giacomini T, Severino Mariasavina, Fiorio Patrizia, Gimelli G, Ronchetto Patrizia. Clinical and Molecular Characterization of Two Patients with CNTN6 Copy Number Variations. *CYTOGENETIC AND GENOME RESEARCH* 2018; 156(3): 144-149. [IF: 1.587; IF Ministeriale: 1].
  - 24) Tortora Domenico, Martinetti C, Severino Mariasavina, Uccella S, Malova M, Parodi Alessandro, Brera Fabia, Morana Giovanni, Ramenghi Luca A, Rossi Andrea. The effects of mild germinal matrix-intraventricular haemorrhage on the developmental white matter microstructure of preterm neonates: a DTI study. *EUROPEAN RADIOLOGY* 2018; 28: 1157-1166. [IF: 4.027; IF Ministeriale: 6].
  - 25) Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Malova M, Parodi Alessandro, Morana Giovanni, Sedlacik J, Govaert P, Volpe JJ, Rossi Andrea, Ramenghi Luca A. Differences in subependymal vein anatomy may predispose preterm infants to GMH-IVH. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2018; 103: F59-F65. [IF: 3.953; IF Ministeriale: 6].
  - 26) Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Pacetti Mattia, Morana Giovanni, Mancardi Maria Margherita, Capra Valeria, Cama Armando, Pavanello Marco, Rossi Andrea. Noninvasive Assessment of Hemodynamic Stress Distribution after Indirect Revascularization for Pediatric Moyamoya Vasculopathy. *AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY* 2018; 39: 1157-1163. [IF: 3.653; IF Ministeriale: 6].
  - 27) Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Sedlacik J, Toselli B, Malova M, Parodi Alessandro, Morana Giovanni, Fato MM, Ramenghi Luca Antonio, Rossi Andrea. Quantitative susceptibility map analysis in preterm neonates with germinal matrix-intraventricular hemorrhage. *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING* 2018; 48: 1199-1207. [IF: 3.612; IF Ministeriale: 6].
  - 28) Whelan CD, Altmann A, Botía JA, Jahanshad N, Hibar DP, Absil J, Alhusaini S, Alvim MKM, Auvinen P, Bartolini E, Bergo FPG, Bernardes T, Blackmon K, Braga B, Caligiuri ME, Calvo A, Carr SJ, Chen J, Chen S, Cherubini A, David P, Domin M, Foley S, França W, Haaker G, Isaev D, Keller SS, Kotikalapudi R, Kowalczyk MA, Kuzniecky R, Langner S, Lenge M, Leyden KM, Liu M, Loi RQ, Martin P, Mascalchi M, Morita ME, Pariente JC,



Rodríguez-Cruces R, Rummel C, Saavalainen T, Semmelroch MK, Severino M, Thomas RH, Tondelli M, Tortora D, Vaudano AE, Vivash L, von Podewils F, Wagner J, Weber B, Yao Y, Yasuda CL, Zhang G, Bargalló N, Bender B, Bernasconi N, Bernasconi A, Bernhardt BC, Blümcke I, Carlson C, Cavalleri GL, Cendes F, Concha L, Delanty N, Depondt C, Devinsky O, Doherty CP, Focke NK, Gambardella A, Guerrini R, Hamandi K, Jackson GD, Kälviäinen R, Kochunov P, Kwan P, Labate A, McDonald CR, Meletti S, O'Brien TJ, Ourselin S, Richardson MP, Striano P, Thesen T, Wiest R, Zhang J, Vezzani A, Ryten M, Thompson PM, Sisodiya SM. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *BRAIN* 2018; 141: 391-408. [IF: 10.848; IF Ministeriale: 8.678].

**U.O.C. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Evaluation of orofacial pain and temporo-mandibular disorders in patients with Juvenile Fibromyalgia Syndrome”*

**Description**

In order to estimate the frequency of temporo-mandibular disorders in subjects with fibromyalgia, a diagnostic protocol was developed on the basis of a clinical-anamnestic multiple choice questionnaire to be filled in during follow-up visits. The questionnaire is composed of two parts: the first is based on subjective symptoms reported by the patient; the second must be filled in by the dentist who, through physical examination, will evaluate the involvement of joints and muscles of the craniomaxillofacial complex and will report the observed data in the form. Physical examination will be carried out according to the diagnostic criteria established by DC/TMD.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Clinica Pediatrica e Reumatologia

**Collaborazioni Esterne**

Clinica Odontoiatrica dell’Università degli Studi di Milano - Polo S. Paolo - Dipartimento di Scienze Biologiche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano

**Tasks to reach the specific aims**

Enrollment and follow-up control of patients affected by Juvenile Fibromyalgia being treated at the 2<sup>nd</sup> Pediatric Rheumatology Clinic of the Giannina Gaslini Institute.

**Background**

Fibromyalgia is a chronic syndrome with the main symptom being a widespread chronic pain which mainly affects the musculoskeletal system. The temporomandibular disorders are a frequent comorbidity of the Fibromyalgia Syndrome; in Adult patients with fibromyalgia, TMDs occur with a frequency between 71% -94%. At the state of our best knowledge there is no data in literature on the incidence and symptoms associated with temporomandibular disorders in patients with juvenile fibromyalgia syndrome.

**Hypothesis and significance**

The hypothesis is that there is a strong correlation between these two pathological entities.

**Specific aims**

Primary end point:

- To evaluate the incidence of signs and symptoms related to temporomandibular disorders, in patients with juvenile fibromyalgia syndrome.

Secondary end points:

- To evaluate the influence of orofacial symptoms on masticatory function in patients with juvenile fibromyalgia syndrome.

**Expected outcomes**

Presence of high prevalence of involvement of orofacial pain and temporomandibular disorders in patients with juvenile fibromyalgia syndrome.

**Significance and innovation**

At the state of our best knowledge this study represents the first project that investigates the correlation between TMD and juvenile fibromyalgia syndrome.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The results of this study will help create diagnostic pathways and multidisciplinary care for patients with juvenile fibromyalgia syndrome.

---

---

**U.O.S.D. Centro di Chirurgia Ricostruttiva e della mano**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Study of reinnervation of muscular districts through nerve transfer in obstetric lesions of the brachial plexus”*

**Description**

This study aims at providing a retrospective and prospective comparison of the outcome of patients suffering from obstetrical paralysis who underwent delayed nervous repair with that of patients with similar features, treated by traditional orthopedic surgical procedures in order to attain ideal guidelines of treatment. Nowadays, delayed nerve transfers for treating obstetrical brachial plexus palsy (OBPP) play an important role in children presenting with peculiar features: age < 6 years, late assessment, failed primary reconstruction, isolated deficit of muscle function in patients previously untreated, and multiple nerve root avulsions. In this group, delayed nerve transfers represent a feasible option of treatment that can hypothetically reduce the number of secondary orthopedics procedures (release, tendon and muscle transfers, osteotomies), usually proposed ed in patients suffering from OBPP sequelae. The research is planned in the long run so as to assess children operated on the upper limb with different procedures during the growth period. All the patients are categorized by type of paralysis and functional limitation to achieve homogeneous samples; however, it should be taken into account that children are necessarily seen over the years and show different expressions of brachial plexus involvement.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Ortopedia, U.O.C. Neuropsichiatria infantile, U.O.C. Chirurgia Pediatrica, U.O.C. Neurochirurgia, U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione, U.O.C. Radiologia, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica

**External Collaborations**

Gruppo di studio dei nervi periferici e del plesso brachiale della Società Italiana di Microchirurgia

**Tasks to reach the specific aims**

Nerve transfers performed during the first years of life allow to reduce many procedures of palliative surgery, usually performed to restore lacking functions of the upper limb, in a large group of patients suffering from obstetrical brachial plexus palsy (OBPP).

A retrospective and prospective comparison of two groups of patients suffering from OBPP selected by type of palsy (C5-C6-C7 root involvement) has been carrying on, in which group A underwent procedures of nerve transfer while the group B palliative orthopedic operations.

The span of time of the present research does not allow us to provide a long term result due to the need of a long follow up, which might required an assessment lasting over 10 years.

This is due to the different age of patients and timing of observation of single patients. Nethertheless, sharing retrospective analysis with prospective analysis we are trying to provide a significant medium term result.

The outcome will be assessed crossing clinical assesment, number of patients, number of procedures, costs of hospitalization accounted for number of days and DRG evaluation.

**Background**

It is well known that a severe functional impairment stems from the primary nerve lesion due to neonatal palsy of the upper limb.

Though nerve injury at birth is not a progressive lesion, growth changes of the upper limb and skeletal adaptations can significantly influence recovery, especially during adolescence, when body size grows fast and creates an imbalance impairing some functions gained after primary surgery and physical therapy.

In our project work, the possibility of recovering from functional defects of OBPP by means of both early and late microsurgical treatment, is compared to palliative surgery, also defined as functional surgery, which is needed very often, sometimes even after primary nerve surgery.

**Hypothesis and significance**

Demonstration of feasibility of nerve transfers in the child over the expected time of nerve surgery related to brachial plexus reconstruction.

Healthy nerve fascicles connected to damaged nerve trunks can re-innervate muscles groups achieving a satisfactory motor function.

This approach can avoid skeletal deformities due to muscle palsy and wrong postures in a growing child in which physal plates of long bones are easily influenced by prolonged palsy.

**Specific aims**

Although early reconstruction of brachial plexus still remains the technique of choice in severe cases of OBPP, particularly when a motor and sensitive involvement of the hand impairs the function, nowadays nerve transfers represent a feasible option of treatment planning that can be effective in partially recovered or late presented cases.

The aim is to demonstrate that In less severe cases of OBPP, Nerve transfers represent an important alternative to the commonly performed palliative orthopedic procedures.

**Expected outcomes**

reduction of number of surgical procedures, more physiological recovery of functions of upper limb, improvement of quality of life of the specific population.

**Significance and innovation**

Peripheral nerve surgery has definite timing of repairing to achieve a significant recovery. Early brachial plexus exploration in patients suffering from OBPP, without prognostic signs of recovery, has been commonly thought to be mandatory performed within few months from birth, without trespassing over 1 year of age.

In selected patients of OBPP, nerve transfer permit to reinnervate specific muscular groups even after 2 or 3 years from birth with significant improvement of upper limb function.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

QUALITY: This is an Innovative approach to the traditional treatment of OBPP in children.

RELIABILITY: Researchers can achieve in a foreseeable future to definite data that can include this therapeutical approach as a basic step of treatment.

Improvement of life quality of children and family who will not be forced to undergo several surgical procedure.

LOW COSTS :Reduction of costs due to the low impact surgery compared to those of open surgery of different segments of the upper limb can impact for the Ssn in terms of a decrease of hospitalization and surgical costs.

---

### **Publications**

- 1) Romanini MV, Calevo Maria Grazia, Puliti Aldamaria, Vaccari C, Valle Maura, Senes Filippo, Torre Michele. Poland syndrome: A proposed classification system and perspectives on diagnosis and treatment. *Seminars in Pediatric Surgery* 2018; 27: 189-199. [IF: 1.645; IF Ministeriale: 2].

---

**U.O.S.D. Centro di Neuro-Oncologia**


---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Implementation and recruitment of observational clinical studies in patients with Central nervous System Tumours (CNST)”*

**Description**

Implementation, patients recruitments and data analysis of observational longitudinal clinical studies either prospective (cohort studies) or retrospective (case-control) in pediatric patients affected by Central Nervous System Tumours (CNS).

**Internal Collaborations**

U.O.C. Neurochirurgia, U.O.C. Oncologia, UOSD Neuro-oncologia, U.O.S.I.D Epidemiologia e Biostatistica. U.O.S.I.D. Trials Clinici; UOSD Trapianto di Midollo, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Endocrinologia, U.O.S.D. Psicologia, U.O.C. Riabilitazione, U.O.C. Genetica, Laboratorio di Neuroscienze

**External Collaborations**

U.O.C. Radioterapia Oncologia I.R.C.C.S. Ospedale S. Martino Genova, U.O.C. Medicina Nucleare Ospedale Galliera Genova, U.O.C. Proton-Terapia APSS Trento, U.O.C. Proton-Terapia C.N.A.O. Pavia, U.O.C. Oncologia Pediatrica I.N.T. Milano, U.O.C. Anatomia Patologica Ospedale Umberto I Roma; Neuropathology Department University of Bonn; Genetica Medica Università di Genova.

**Tasks to reach the specific aims**

Trough a reinforcement of the cooperation with the Epidemiology and Biostatistic Unit and the achievement of a trial coordinator and data manager (since 27/12/2018) and a new MD join the project of the Italian register of CNS tumours, we aim to complete the study of a national series of cases with Medulloblastoma at infants age and the series of Craniopharyngioma. The biological study of the Infants Medulloblastoma patients in 2018 performed in 2 centres, will be extended to the other centers in Italy.

More data are expected to be analysed in long-term survivors with respect to ototoxicity, fatigue, endocrine sequelae and neurocognitive deficits. These achievements will be possible cooperating with the Endocrine Unit and the Psychology Unit Gaslini Hospital. The prospective register on all Italian cases with CNS tumours will be activated and data available through reports delivered every 4-6 months.

**Background**

Central Nervous System Tumours are the most frequent solid tumours in children (20% of all childhood tumours) and they are the main cause of death in subject < 14 years of age. Every year in Italy 320-480 new cases are registered but we lack a National population register and data available are the ones furnished by a regional register (Registro Piemonte).

Since 2008 Giannina Gaslini Hospital promoted a National register for these diseases with a project defined as “Progetto Pensiero” and the central pathological review of all cases diagnosed in Italy. This project has been supported by the Italian Association of Pediatric Haemato-Oncology. This register and project require and up-to date in order to adopt the new International rules on treatment of data and privacy; this research field promoted by the Neurooncology Unit at Gaslini has been re-evaluated in 2018 in order to analyze and publish the large amount of data collected since 2008. A new protocol has

been designed in order to work on retrospective data and to collect prospective data using an online platform (Cineca).

These data represent a very important basis for most of the clinical and biological study designed on these rare entities some of which deserve better treatment strategies or novel drugs to improve survival.

### **Hypothesis and significance**

The re-evaluation of the previous Protocol Register will allow to be consistent with the European community rules concerning data management and privacy and it will permit to correctly use the retrospective data on a series of rare tumour entities which etiology and genetics is not yet completely understood.

A robust register will offer the basis to identify series/co-ortes of cases for more detailed studies on a national basis

### **Specific aims**

- a) To register clinical, imaging, pathological and biological data of the cases affected by Central Nervous System Tumours diagnosed and treated at the Pediatric Oncology centers part of the AIEOP net work in order to investigate correlation between genetics and biological and clinical features and out come in subset of patients identify in the registers (by age, type of tumour, therapy received); e.i. Medulloblastoma in Infants, Ependimoma).
- b) To co-operate with other registers i.e. Registro Italiano Off Therapy (ROT).
- c) To contribute to study late effects (after chemotherapy and radiotherapy), their prevention and treatment in longterm survivors after Childhood CNS Tumours and deliver guidelines for specific follow-up.

### **Expected outcomes**

We expect to complete in 2019 the data analysis of the 53 cases with Infants Medulloblastoma and to publish the correlation of biological data with outcome and late effects in cases treated with high dose chemotherapy; to review the classification of variant of Medulloblastoma with respect to the distinction between Desmoplastic Medulloblastoma and MBEN.

To publish the Gaslini series of Craniopharyngioma, the national series of CF for epidemiological features and centers of treatment.

### **Significance and innovation**

In 2019 the prospective register of Italian Data on Central nervous System will be open using an online platform aiming to up-to-date the information. This platform will permit and integration between other registers (ROT, AIEOP 1.01).

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Implementation of a national network aiming to improve uniform diagnosis, treatment and research on Central Nervous System Brain tumours.

---

*“Implementation, patients recruitment and data analysis of controlled clinical trials (Phase I, Phase II, Phase III and IV) in patients with Central Nervous System Tumours”*

### **Description**

Implementation, patients recruitment and data analysis of controlled clinical trials (Phase I, Phase II, Phase III and IV) in patients with Central Nervous System Tumours.



**Internal Collaborations**

U.O.C. Neurochirurgia, U.O.C. Oncologia, UOSD Neuro-oncologia, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica, U.O.S.I.D. Trials Clinici, UOSD Trapianto di Midollo, U.O.C. Anatomia Patologica, U.O.C. Neuroradiologia, U.O.C. Endocrinologia, U.O.S.D. Psicologia, U.O.C. Riabilitazione, U.O.C. Genetica, Laboratorio di Neuroscienze,

**External Collaborations**

U.O.C. Radioterapia Oncologia I.R.C.C.S. Ospedale S. Martino Genova, U.O.C. Medicina Nucleare Ospedale Galliera Genova, U.O.C. Proton-Terapia APSS Trento, U.O.C. Proton-Terapia C.N.A.O. Pavia, U.O.C. Oncologia Pediatrica I.N.T. Milano, U.O.C. Anatomia Patologica Ospedale Umberto I Roma; Neuropathology Department University of Bonn; Genetica Medica Università di Genova.

**Tasks to reach the specific aims**

The effort is to treat all the types of tumours of which is entrusted the UOSD Neuroncology (Brain Tumours, Retinal Tumours, Langerhans Cell Histiocytosis with CNS involvement) according to controlled clinical trials for first line therapy and to promote new investigational trials or be part of national or international phase I or phase II trials aiming to investigate new drugs. The number of trials open in the last 3 years has increased significantly and to manage with them we achieved a trial manager and data manager dedicated specifically to neuroncology; the cooperation with the UOSiD Clinical Trial and UOSiD Epidemiology and biostatistic has been reinforced. Weekly staff meetings are planned in order to share the management of patients according to trial rules; training courses and GCP certificates will be performed as required and up-to-date. An active participation of all the staff members is considered and encouraged in the phase of data analysis and paper preparation and publication.

**Background**

The Neuroncology Unit at Gaslini Institute is part of the Italian network of Associazione Italiana di Emato-Oncologia pediatrica (AIEOP) which GdL (work group) on brain tumours is active in promoting participation to the protocols proposed by the SIOP BT subcommittee and ITCC either for front line therapy or for relapse or for high risk types of tumour not yet curable with irradiation or conventional chemotherapy. As the participation to controlled clinical trials is essential to guarantee the best survival and quality of life in diseases such as CNS tumours. The improvement of biological knowledge in Pediatric Neuroncology has increased the number of potential targets of new drugs so is essential to be able to contribute through profit and no profit clinical trials to tests innovative therapies in this field.

**Hypothesis and significance**

The inclusion of most of types of CNS tumours in controlled clinical trials will permit to increase survival and quality of life after the end of treatment. The management of possible side effects of treatments and their report, for patient safety and for diffusion of knowledge in the scientific community, is better performed thanks to the availability of controlled clinical trials.

**Specific aims**

To contribute through controlled clinical trials to test new drugs (targeted to molecular defects, or monoclonal antibody or immunotherapy) or new treatment modalities (including new irradiation techniques) in order to investigate efficacy and tolerance

and to improve survival and quality of life of children and young adults affected by Central Nervous System Tumours.

**Expected outcomes**

Increase of Number of controlled clinical trials and of consequence of number of subject enrolled in trials phase I-III.

To participate and open in 2019 new trials and specifically the AIEOP trial on retinal tumours.

Improve the management of all the procedures (administrative, laboratories etc. Ethical Committee) required by the participation to national and international clinical trials through a greater interaction with the clinical trial center of Giannina Gaslini Institute.

**Significance and innovation**

Contribute to increase survival and QoL by the adoption of controlled clinical trials.

Standardize the process and improve the efficiency.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Contribute to increase survival and QoL by the adoption of controlled clinical trials.

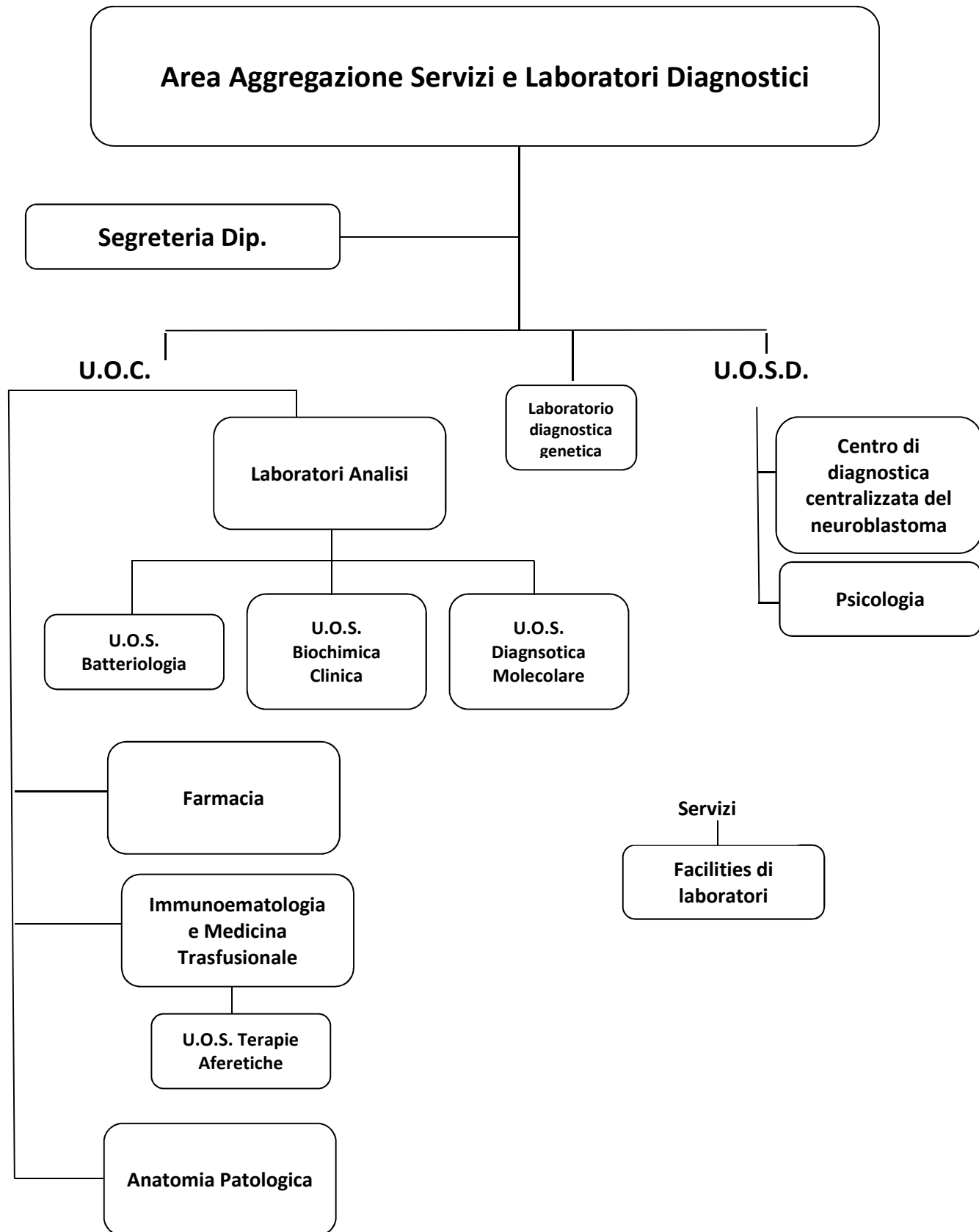
Offer a reference centre for children from all Italy in order to get a proper treatment according to the best status of art for a specific type of CNS tumour.

---

**Publications**

- 1) Frosina G, Ravetti JL, Corvò R, Fella M, Garré Maria Luisa, Levrero F, Marcello D, Marubbi D, Morana Giovanni, Mussap M, Neumaier CE, Profumo A, Raso Alessandro, Rosa F, Vagge S, Vecchio D, Verrico A, Zona G, Daga A. Faithful animal modelling of human glioma by using primary initiating cells and its implications for radiosensitization therapy [ARRIVE 1]. *Scientific Reports* 2018; 21: s41598-018-32578-w. [IF: 4.122; IF Ministeriale: 6].
- 2) Mackay A, Burford A, Molinari V, Jones DTW, Izquierdo E, Brouwer-Visser J, Giangaspero F, Haberler C, Pietsch T, Jacques TS, Figarella-Branger D, Rodriguez D, Morgan PS, Raman P, Waanders AJ, Resnick AC, Massimino M, Garrè Maria Luisa, Smith H, Capper D, Pfister SM, Würdinger T, Tam R, Garcia J, Thakur MD, Vassal G, Grill J, Jaspan T, Varlet P, Jones C. Molecular, Pathological, Radiological, and Immune Profiling of Non-brainstem Pediatric High-Grade Glioma from the HERBY Phase II Randomized Trial. *CANCER CELL* 2018; 33(5): 829-842. [IF: 22.844; IF Ministeriale: 6.853].
- 3) Massimino M, Barretta F, Modena P, Giangaspero F, Chiapparini L, Erbetta A, Boschetti L, Antonelli M, Ferroli P, Bertin D, Pecori E, Biassoni V, Garrè Maria Luisa, Schiavello E, Sardi I, Viscardi E, Scarzello G, Mascarini M, Quaglietta L, Cinalli G, Genitori L, Peretta P, Mussano A, Barra S, Mastronuzzi A, Giussani C, Marras CE, Balter R, Bertolini P, Tornesello A, La Spina M, Buttarelli FR, Ruggiero A, Caldarelli M, Poggi G, Gandola L. Pediatric intracranial ependymoma: correlating signs and symptoms at recurrence with outcome in the second prospective AIEOP protocol follow-up. *JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY* 2018;140(2):457-465. [IF: 3.06; IF Ministeriale: 2.4].
- 4) Morana Giovanni, Alves CA, Tortora Domenico, Finlay JL, Severino Mariasavino, Nozza P, Ravegnani M, Pavanella Marco, Milanaccio Claudia, Maghnie Mohamad, Rossi Andrea, Garre' Maria Luisa. T2\*-based MR imaging (gradient echo or susceptibility-

- weighted imaging) in midline and off-midline intracranial germ cell tumors: a pilot study. *NEURORADIOLOGY* 2018; 60: 89-99. [IF: 2.346; IF Ministeriale: 4].
- 5) Morana Giovanni, Tortora Domenico, Staglianò S, Nozza P, Mascelli Samantha, Severino Mariaseverino, Piatelli Gianluca, Consales Alessandro, Lequin M, Garrè Maria Lluisa, Rossi Andrea. Pediatric astrocytic tumor grading: comparison between arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI perfusion. *NEURORADIOLOGY* 2018; 604: 437-446. [IF: 2.346; IF Ministeriale: 4].
- 6) Scala M, Fiaschi P, Capra Valeria, Garrè Maria Luisa, Tortora Domenico, Ravegnani M, Pavanello Marco. When and why is surgical revascularization indicated for the treatment of moyamoya syndrome in patients with RASopathies? A systematic review of the literature and a single institute experience. *CHILDS NERVOUS SYSTEM* 2018; 34: 1311-1323. [IF: 1.235; IF Ministeriale: 2].



---

**U.O.C. Laboratorio Analisi**


---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Development of new technologies especially designed for children in the diagnosis of infectious diseases and in the study of the microbiota”*

**Description**

Rapid identification of bacteria and fungi using mass spectrometry, including the management of infections due to carbapenemase-producing bacteria (CPE) strains according to international standards. Approach to the study of bacterial clonalities through mass spectrometry (MALDI-TOF). Study of antibiotic-resistance mechanisms and development of therapeutic protocols for drug-resistant infections. Development of micromethods for the assay of antimicrobial drugs and of metabolites using gold-standard technology (liquid chromatography coupled with tandem-mass spectrometry). Validation of methods for clinical use according to international guidelines. Development of new sequencing techniques for the analysis of supratyping of HLA class I molecules. Analysis of protective genetic markers in HIV-infected patients but able to control in the long term disease development. Study of molecular mechanisms underlying resistance to tigecycline in Gram- infections. Study of metagenomics for the analysis of intestinal, oral, and urinary microbiome, and of diseases correlated with its dysbiosis. Analysis of the microbiome in specific pathological conditions (onset of diabetes type 1, metabolic syndrome, Hirschsprung disease, following allogenic HSCT, intolerance to lactose). Metagenomics study on yeasts and/or fungi, development of technologies for the analysis of viral content of a sample (Viroma).

**Internal Collaborations**

U.O.C. Genetica Medica, U.O.C. Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Core Facilities, U.O.C. Malattie Infettive, U.O.C. Oncologia, U.O.C. Ematologia, U.O.S.D. Trapianto di Midollo, U.O.C Clinica Pediatrica, Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, U.O.C. Gastroenterologia, U.O.C. Nefrologia, U.O.C Odontoiatria, U.O.C. Chirurgia - Dip. Cardio-Toraco Addominale e Trapianti, U.O.S.D Dietologia, U.O. Terapia cellulare e cellule staminali

**External Collaborations**

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)  
 Università di Torino, laboratorio di farmacologia (micro metodi LC-MS/MS)  
 Università di Pisa, laboratorio di farmacologia (PK/PD antibiotici)  
 IRCCS Policlinico San Martino - IST Genova (U.O.C. Allergologia) (Microbioma)  
 Allergy Therapeutics Ltd (UK) (Microbioma)  
 Ospedale Infantile Cesare Arrigo Alessandria (U.O.C. Chirurgia Pediatrica) (Microbioma)  
 Odontoiatria - Università di Genova (Microbioma)  
 Odontoiatria - Università di Milano (Microbioma)  
 Dipartimento Neuroscienze, Biomedicina and Scienze dei Movimenti, Università di Verona (HIV)

**Tasks to reach the specific aims**

The laboratory will develop new micromethods based on liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for the quantitative determination of antimicrobial drugs in plasma or other biological fluids. The new methods will be validated following international guidelines and will be applied to pediatric patients in order to help personalize antimicrobial therapies in critically ill patients.

Moreover the eventual outbreaks of infections caused by multidrugs resistant (MDR) bacterial strains will be identified and studied by using mass spectrometry.

We will follow up the analysis by metagenomics of intestinal, oral and urinary microbiome in specific pathological conditions (onset of type 1 diabetes, metabolic syndrome, Hirschsprung disease, patients following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation). In particular, following the approval of the finalized research project (FR-2008-12365824), we will focus on the microbiome analysis in patients with type 1 diabetes mellitus and in subjects at risk and subjected to "fasting mimicking diet (FMD)" as intervention tool to improve endogeneous insulin secretion and reduce autoimmune process in children and adolescents with newly-diagnosed type 1 diabetes mellitus. Background:

The increasing incidence of infections due to Gram-positive and Gram-negative antibiotic-resistant bacteria is becoming a major problem for the health system, both in pediatrics and in adults. The problems caused by the selection of resistant pathogens are particularly worrying considering the complete absence of new drugs, at least for Gram-negative infections, with the need to administer old and less studied drugs in complex combinations, often burdened by side effects and less chance of achieving optimal PK/PD exposure. In recent years there has been a growing interest in linking bacterial killing at the site of infection, pharmacodynamics (PD), with the measurement of antibiotic exposure, pharmacokinetics (PK/PD), normalized to the minimum inhibitory concentration (MIC) of the pathogen.

The human intestinal microbiome encompasses at least 100 trillion microorganisms that can influence host immunity, and different disease conditions, including cancer. It is able to interact with drugs and thus modify the response to therapy. Thus, the analysis of dysbiosis condition of microbiota in different pathologies is becoming crucial also to evaluate the correctness to the drugs therapy responses.

**Hypothesis and significance**

Currently, strategies based on PK / PD data and their relationship with bacterial MIC could probably be the only successful treatment for these infections, with a reduced risk of further resistance. Considering these premises it is crucial for the laboratory to have robust analytical methods to measure blood concentrations of the most widely used antibiotics, especially in critically ill patients (intensive care, hemato-oncology, low weight babies).

The epidemiological investigation in a hospital environment is important to reduce the widespread of alert microorganisms characterized by antimicrobial resistance mechanisms.

The analysis of microbiota will be the basis of any future treatment aimed to correct dysbiosis conditions and improve to health status of the patients.

**Specific aims**

The specific aim is to develop new LC-MS/MS methods for the determination of antimicrobial drugs from small sample amounts and to validate them for their application for PK/PD in critically ill pediatric patients.

Another specific aim of the project is the development of protocols for the evaluation of the outbreak of infectious diseases by mass spectrometry method that is quickly feasible and extremely economical.

The specific aim is to analyse the condition of dysbiosis in the different pathology analyzed.

**Expected outcomes**

To achieve a routine application of the new LC-MS/MS methods for antibiotic treatment optimization

To achieve a routine application of mass spectrometry for the epidemiological surveys

Define the microbial taxonomy of a normal microbiota and all the taxa associated with a given pathology.

**Significance and innovation**

The measurement of antibiotics by LC-MS/MS is nowadays one of the hot topics in clinical mass spectrometry. Despite its importance, very few commercial kits are available in the market for the determination of antibiotics by LC-MS/MS.

The analysis of microbiota disbiosis will be the basis for future intervention aimed to normalize intestinal flora. Thus the modulation of gut microbiota and inflammatory processes following "Fasting Mimicking Diet" would be beneficial for the health of the patients.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The applicability of the new methods to clinical samples and its use for the personalization of antimicrobial treatments is extremely relevant.

Evaluation of the "Fasting mimicking Diet" as intervention tool for the modulation of gut microbiota and inflammatory processes to correct dysbiosis and improved metabolic parameters to improve the patients healthy status

---

*"Development and validation of new methods for the determination of drugs and metabolites in biological fluids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS)"*

**Objective(s)**

The aim of the project is to develop new analytical methods for the determination of exogenous (drugs or drug metabolites) and endogenous molecules (metabolites) in biological fluids using highly specific and sensitive methods based on LC-MS.

**Description**

Clinical mass spectrometry is one of the increasing fields in medicinal chemistry. If compared to immunoassays, the use of LC-MS allows a more accurate analysis and quantification of a large range of molecules (endogenous or exogenous) starting from very small amounts of samples from different biological matrices (blood, urines, cerebrospinal fluid (CSF)). Moreover, it can be used in combination to microsampling devices on order to minimize blood withdrawal and to help sample storage and shipment.

This technology is of great help for the development of patients centered methods for therapeutic drug monitoring in different fields of medicine (hematology, oncology, rheumatology, infectiology, neurology). Moreover it allows the analyses of metabolites involved in the diagnostic and prognostic workflow of several illnesses for example in pediatric malignancies (neuroblastoma).

**Internal collaborations**

Hemato-oncology department

Neurology department

Infectious diseases

Neonatology

Core facilities

**External collaborations**

Neonatology, Lund University, Sweden

Amsterdam Medical Center, The Netherlands

University of Turin, Pharmacology Unit

University of Genoa, Pharmacology

University of Pisa, Pharmacology

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Istituto Neurologico Besta, Milano

**Tasks to reach the specific aims**

The laboratory will develop new analytical methods based on chromatography-mass spectrometry for the determination of small molecules, both exogenous (drugs) or endogenous (catecholamines or other molecules) of interest in medicinal chemistry. The analytical methods will be validated following international guidelines and applied to clinical samples.

**Background**

The availability of reliable methods based on LC-MS for the specific and accurate analysis of small molecules is crucial in clinical laboratories. Therapeutic drug monitoring is of relevant importance for the personalization of drug administration in several fields of medicine. In pediatrics the availability of methods starting from small amounts of samples is applicable to different fields: infectiology, oncology, hematology, rheumatology, neurology. The use of new drugs (new antiepileptics or cannabinoids) as well as the use of drugs in critically ill patients (preterm newborns, hemato-oncologic) should be supported by the determination of their blood levels in order to improve the knowledge of pharmacokinetics and to personalize treatments.

Moreover, the use of reliable LC-MS methods is crucial for the diagnosis of relevant pathologies in pediatrics such as neuroblastoma that is the most common extra-cranial solid tumor in children and infants. The gold standard for the quantification of catecholamine and metabolites from urine and plasma is nowadays based on mass spectrometry.

**Hypothesis and significance**

The development of reliable new LC-MS methods for the determination of small molecules from biological fluids, their validation and application to clinical samples is of great help for the diagnosis and treatment of several illnesses in children and adults.



**Specific aims**

To develop and validate new LC-MS micro-methods for the quantification of drugs (antiepileptics, cannabinoids, antibiotics, chemotherapeutic drugs...) or endogenous molecules (catecholamines or other hormones) and their application to patients' samples in order to improve diagnostic workflows.

**Expected outcomes**

The availability of new LC-MS methods for the quantification of drugs and other molecules for clinical use.

**Significance and innovation**

The project is very innovative in that it allows the realization of new diagnostic tools that will be validated on clinical samples and could be used to help personalization of therapies in children and adults and to diagnose relevant illnesses such as neuroblastoma.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The project is extremely relevant for the SSN in the field of clinical chemistry in that it allows the quantification of molecules with high end technologies with low cost per sample

---

**Publications**

- 1) Bonanni A, Calatroni M, D'Alessandro M, Signa S, Bertelli E, Cioni M, Di Marco Eddi, Biassoni Roberto, Caridi Gianluca, Ingrassiotta G, Bertelli R, Di Donato A, Bruschi M, Canepa Alberto, Piaggio Giorgio, Ravani P, Ghiggeri Gian Marco. Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. *BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY* 2018; 84: 1238-1249. [IF: 3.838; IF Ministeriale: 6].
- 2) Bruschi M, Petretto Andrea, Vaglio A, Santucci L, Candiano Giovanni, Ghiggeri Gian Marco. Annexin A1 and Autoimmunity: From Basic Science to Clinical Applications. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 2018; 19: 1348. [IF: 3.687; IF Ministeriale: 6].
- 3) Bruschi M, Santucci L, Ravera S, Bartolucci M, Petretto Andrea, Calzia D, Ghiggeri Gian Marco, Ramenghi Luca A, Candiano Giovanni, Panfoli I. Metabolic Signature of Microvesicles from Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells of Preterm and Term Infants. *Proteomics Clinical Applications* 2018; 12(3): e1700082. [IF: 3.567; IF Ministeriale: 6].
- 4) Cangemi Giuliana, Mesini A, Castagnola Elio. Reply to Magréault et al. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES* 2018; 66: 809-810. [IF: 9.117; IF Ministeriale: 3].
- 5) Capaia M, Granata I, Guarracino M, Petretto Andrea, Inglese Elvira, Cattrini C, Ferrari N, Boccardo F, Barboro P. A hnRNP K<sup>AR</sup>-Related Signature Reflects Progression toward Castration-Resistant Prostate Cancer. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 2018; 19: E1920. [IF: 3.687; IF Ministeriale: 4.8].
- 6) Castagnola Elio, Gargiullo L, Loy Anna, Tatarelli P, Caviglia Ilaria, Bandettini Roberto, Grasso C, Lampugnani Elisabetta, Pezzato S, Tuo Pietro, Moscatelli Andrea. Epidemiology of Infectious Complications during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children: A Single-Center Experience in 46 Runs. *PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL* 2018; 37: 624-626. [IF: 2.305; IF Ministeriale: 4].

- 7) Del Zotto Genni, Antonini Francesca, Azzari I, Ortolani C, Tripodi Gino, Giacopelli F, Cappato S, Moretta L, Ravazzolo Roberto, Bocciardi R. Peripheral Blood Mononuclear Cell Immunophenotyping in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Patients: Evidence for Monocyte DNAM1 Up-regulation. *CYTOMETRY PART B-CLINICAL CYTOMETRY* 2018; 70(9): 1312-1319. [IF: 2.757; IF Ministeriale: 4].
- 8) Gaggero S, Bruschi M, Petretto Andrea, Parodi M, Del Zotto Genny, Lavarello Chiara, Prato C, Santucci L, Barbuto A, Bottino C, Candiano Giovanni, Moretta A, Vitale M, Moretta L, Cantoni C. Nidogen-1 is a novel extracellular ligand for the NKp44 activating receptor. *Oncolmmunology* 2018; 7: e1470730. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 6].
- 9) Gustinetti G, Cangemi Giuliana, Bandettini Roberto, Castagnola Elio. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters for treatment optimization of infection due to antibiotic resistant bacteria: a summary for practical purposes in children and adults. *JOURNAL OF CHEMOTHERAPY* 2018; 30: 65-81. [IF: 1.49; IF Ministeriale: 1].
- 10) Huergo-Zapico L, Parodi M, Cantoni Claudia, Lavarello Chiara, Fernández-Martínez JL, Petretto Andrea, DeAndrés-Galiana EJ, Balsamo M, López-Soto A, Pietra G, Bugatti M, Munari E, Marconi M, Mingari MC, Vermi W, Moretta L, González S, Vitale M. NK-cell Editing Mediates Epithelial-to-Mesenchymal Transition via Phenotypic and Proteomic Changes in Melanoma Cell Lines. *CANCER RESEARCH* 2018; 78: 3913-3925. [IF: 9.13; IF Ministeriale: 6].
- 11) Mesini A, Cangemi Giuliana, Palmisani Elena, Dufour Carlo, Castagnola Elio. Hepatic veno-occlusive disease during isavuconazole administration. *JOURNAL OF CHEMOTHERAPY* 2018; 30: 63-64. [IF: 1.49; IF Ministeriale: 0.5].
- 12) Mesini A, Faraci Maura, Giardino Stefano, Ricci E, Barco Sebastiano, Cangemi Giuliana, Lanino Edoardo, Castagnola Elio. Alternate-day dosing of posaconazole tablets in children leads to efficient plasma levels. *EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY* 2018; 101: 127-128. [IF: 2.595; IF Ministeriale: 2].
- 13) Mesini A, Loy Anna, Gattorno Marco, Moscatelli Andrea, Bandettini Roberto, Faraci Maura, Cangemi Giuliana, Cangemi Giuliana. Colistin Area Under the Time-Concentration in Children Treated With Intravenous Loading Dose and Maintenance Therapy. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES* 2018; 66: 808-809. [IF: 9.117; IF Ministeriale: 3].
- 14) Mesini A, Loy Anna, Losurdo Giuseppe, Moroni Cristina, Barco Sebastiano, Cangemi Giuliana, Moscatelli Andrea, Risso Francesco, Castagnola Elio. Uncommon occurrence of high piperacillin-tazobactam and meropenem plasma concentrations and concomitant absence of neurotoxicity in pediatrics. *Minerva Anestesiologica* 2018; 84: 1111-1112. [IF: 2.693; IF Ministeriale: 2].
- 15) Panfoli I, Santucci L, Bruschi M, Petretto Andrea, Calzia D, Ramenghi Luca Antonio, Ghiggeri Gian Marco, Candiano Giovanni. Microvesicles as promising biological tools for diagnosis and therapy. *Expert Review of Proteomics* 2018; 15: 801-808. [IF: 3.489; IF Ministeriale: 4].
- 16) Parolini F, Biswas P, Serena M, Sironi F, Muraro V, Guizzardi E, Cazzoletti L, Scupoli MT, Gibellini D, Ugolotti Elisabetta, Biassoni Roberto, Beretta A, Malnati M, Romanelli MG, Zipeto D. Stability and Expression Levels of HLA-C on the Cell Membrane Modulate HIV-1 Infectivity. *JOURNAL OF VIROLOGY* 2018; 92(1): pii: e01711-17. [IF: 4.368; IF Ministeriale: 4.8].

- 17) Patti G, Giaccardi M, Capra Valeria, Napoli Flavia, Cangemi Giuliana, Notarnicola S, Guzzetti S, Russo S, Maghnie Maghnie, Di Iorgi Natascia. Clinical Manifestations and Metabolic Outcomes of Seven Adults With Silver-Russell Syndrome. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM* 2018; 103: 2225-2233. [IF: 5.789; IF Ministeriale: 6].
- 18) Quintarelli C, Orlando D, Boffa I, Guercio M, Polito VA, Petretto Andrea, Lavarello Chiara, Sinibaldi M, Weber G, Del Bufalo F, Giorda E, Scarsella M, Petrini S, Pagliara D, Locatelli F, De Angelis B, Caruana I. Choice of costimulatory domains and of cytokines determines CAR T-cell activity in neuroblastoma. *Oncolmmunology* 2018; 7: e1433518. [IF: 5.503; IF Ministeriale: 4.8].
- 19) Raggi Federica, Pissavino AL, Resaz Roberta, Segalerba Daniela, Puglisi A, Vanni C, Antonini Francesca, Del Zotto Genny, Gamberucci A, Marcolongo P, Bosco Maria Carla, Grillo F, Mastracci L, Eva Alessandra. Development and characterization of an inducible mouse model for glycogen storage disease type Ib. *JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE* 2018; 41: 1015-1025. [IF: 4.092; IF Ministeriale: 6].
- 20) Risso Francesco M, Castagnola Elio, Bandettini Roberto, Minghetti D, Pagani L, Ramenghi Luca A. Group B Streptococcus late onset sepsis in very low birth weight newborns: 10 years experience. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018; 31(1): 18-20. [IF: 1.493; IF Ministeriale: 1].
- 21) Simonini Alessandro, Brogi E, Gily B, Tosca Maria Angela, Barbieri Claudia, Antonini Francesca, Del Zotto Genny. Anaphylactic Shock During Pediatric Anesthesia: An Unexpected Reaction to Sevoflurane. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6: 236. [IF: 2.335; IF Ministeriale: 4].
- 22) Ugolotti Elisabetta, Di Marco Eddi, Bandettini Roberto, Biassoni Roberto. Genomic characterization of a paediatric MRSA outbreak by next-generation sequencing. *JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION* 2018; 98: 155-160. [IF: 3.354; IF Ministeriale: 6].

---

**U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Selection of populations of healthy subjects stratified for age, sex, and specific characteristics to be used as controls in collaborative studies with research groups”*

**Description**

The study of patient cohorts for the identification of specific disease markers requires comparison with clinically healthy and comparable reference populations by characteristics (age, sex, etc.). Current legislation provides that all subjects involved in scientific studies are fully informed of the characteristics of the studies in which they are involved and give their informed consent in this regard. Blood donors are selected as healthy at each donation through an anamnestic/laboratory and instrumental assessment and constitute a potential source of control cohorts for scientific studies. The objective of the study is to recruit, in agreement with the different research groups that require healthy control populations, dedicated control groups, whose health status is checked, informed consent is signed and signed and verified/performed every further in-depth diagnostic analysis is deemed necessary. For the specific needs of the individual studies, the collection of biological samples outside the donation is also planned in accordance with the requirements of the algorithms envisaged for the individual studies.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Laboratorio Analisi, Servizi Core Facilities, U.O.C. Laboratorio di Cellule Staminali post natali e terapie cellulari, Dipartimento Integrato di Scienze Pediatriche ed Emato-Oncologiche, Dipartimento Integrato Neuroscienze Mediche e Chirurgiche e Riabilitazione-Continuità Cure (RCC)

**External Collaborations**

SIT E.O. Ospedali Galliera

**Tasks to reach the specific aims**

To identify cohorts of healthy subjects within blood/plasma/platelet donors belonging to the Immunohematology and Transfusion Medicine Service by type, number, physical, biological and genetic characteristics. Identify cohorts of healthy subjects to be used to validate procedures for the production of therapeutic biological products within the Cell Factory.

**Background**

The study of patient cohorts for the identification of specific pathology markers requires comparison with clinically healthy and comparable reference populations by characteristics (age, sex, etc.). Current legislation provides that all subjects involved in scientific studies are fully informed of the characteristics of the studies in which they are involved and give their informed consent in this regard. Blood donors are selected as healthy at each donation through an anamnestic/laboratory and instrumental assessment and constitute a potential source of control cohorts for scientific studies or cohorts of healthy subjects from which to develop/validate the production of therapeutic biological products.

**Hypothesis and significance**

The objective of the study is to recruit, in agreement with the different research groups that require healthy control populations, dedicated control groups, whose health status is checked, informed consent is signed and signed and verified / performed every further in-depth diagnostic analysis is deemed necessary. For the specific needs of the individual studies, the collection of biological samples outside the donation is also planned in accordance with the requirements of the algorithms envisaged for the individual studies.

**Expected outcomes**

identify control cohorts with homogeneous characteristics to be used as control populations in clinical studies and in the development of laboratory diagnostic methods identify cohorts of subjects with homogeneous characteristics to be used as donors of biological samples (blood, leucocytes) to develop production methods and validate biological products for cell therapy (pathogen-specific lymphocytes).

**Significance and innovation**

Systematic use of cohorts selected by age, sex, etc. for clinical and biological studies and to produce cellular therapies.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Provide control cohorts to clinical studies, identify new drug and metabolite dosing methods, validate the production of cellular therapies to be transferred to clinical use.

---

**Publications**

- 1) Del Zotto Genni, Antonini Francesca, Azzari I, Ortolani C, Tripodi Gino, Giacomelli F, Cappato S, Moretta L, Ravazzolo Roberto, Bocciardi R. Peripheral Blood Mononuclear Cell Immunophenotyping in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Patients: Evidence for Monocyte DNAM1 Up-regulation. CYTOMETRY PART B-CLINICAL CYTOMETRY 2018; 70(9): 1312-1319. [IF: 2.757; IF Ministeriale: 4].

---

**U.O.C. Anatomia Patologica**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Histological and biomolecular study of cases with pediatric oncologic disease”*

**Description**

In the three-year period 2018-2020, we will continue the studies carried out in 2017 on the main pediatric oncologic diseases, to better define the histological and biomolecular characteristics on the basis of which to develop new treatment protocols. In particular, we will focus on peripheral neuroblastic tumors (PNT) diagnosed in Italy in Italian Pediatric Oncology Centres (AIEOP), soft tissue tumors, especially pediatric sarcomas, and a particular group of melanocytic lesions, atypical Spitz tumors (AST), which are predominant, even exclusive, in pediatric age. Neuroblastoma (NB) is the most frequent pediatric solid tumor, whose main prognostic factors are age, disease extension at diagnosis, histopathological classification, and genetic alterations. Ongoing research projects on NB at the Pathology unit include almost all Italian case series that are centralized at the Istituto Gaslini. For each patient, tumor and biological specimens are collected both at onset and during treatment and/or relapse for complete disease characterization. Availability of data collected in the tissue-genomic integrated biobank (BIT) created in 2008, which generates a database linked to the NB Italian registry, containing clinical data of over 4000 patients, is another strong point of this research. Among the most recently identified possible prognostic markers, the evaluation of MYCN, c-MYC, and PHOX2B protein expression in undifferentiated tumors is one of the most promising research lines. AST are lesions with partially known biological characters and clinical behaviour characterized by variable risk of relapses and metastases, generally locoregional, rarely disseminated. In the Pathology unit, a panel of FISH probes is currently used for the evaluation of RREB1 (6p25), MYB (6q23), CCND1 (11q13), and cen 6 genes, showing a good correlation with the other discriminating criteria between benign and malignant melanocyte lesions. In 2016, we introduced the evaluation of the CDKN2A (9p21) gene deletion and of gain of c-myc (8q24) gene to identify subgroups with potentially more aggressive clinical behaviour. It can be expected that these investigations, presently carried out in highly specialized centres, will be included in the diagnostic workup of these diseases.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Oncologia, Ematologia e Trapianto di midollo, U.O.C di Chirurgia, U.O.C. Radiologia, U.O.C. Neuroradiologia, Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, U.O.C. Laboratorio Analisi, U.O.C. Laboratorio di Oncologia, U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare, U.O.S. Laboratorio di Citogenetica, UOC Pediatria II - Reumatologia, U.O.C. Neurochirurgia

**External Collaborations**

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)

**Tasks to reach the specific aims**

We will analyse all surgical specimens from cases of Peripheral Neuroblastic Tumors (surgical biopsies, tru cut biopsies, resection specimens, bone marrow trephine biopsies) histologically by means of standard methods, immunohistochemistry and FISH (both on fresh and paraffin-embedded samples)

The melanocytic Spitzoid lesions will be analysed histologically by means of standard methods, immunohistochemistry and FISH on formalin fixed/paraffin-embedded samples

**Background**

Peripheral neuroblastic tumors, or tumors of the neuroblastoma group, include neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and ganglioneuroma, embryonal tumors of neural crest origin. Tumors in this group are composed of biologically different subsets. While biologically favorable tumors often show spontaneous regression or maturation, biologically unfavorable tumors are frequently refractory to chemotherapy/irradiation therapy and show aggressive progression. Tumors of the neuroblastoma group are the most common extra-cranial solid tumors in the pediatric age group. Although many patients with neuroblastoma do well, those with biologically unfavorable characteristics continue to have a guarded prognosis. Currently, pathologists play a crucial role in the diagnosis and treatment of these patients by applying the International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) and identifying bone marrow involvement, as these are critical steps in assigning these patients to appropriate treatment regimens

The diagnosis of melanocytic neoplasms with Spitzoid morphology is among the most challenging in Pathology. A still controversial group of Spitzoid lesions with one or more atypical features, including cases with indeterminate biological or malignant potential, has been recently identified and different systems of risk stratification proposed.

**Hypothesis and significance**

With the advent of the age of “personalized” medicine in the last few decades, pathologic evaluation of neuroblastomas, as with many other tumor types, has broadened to include molecular analysis. We will continue ongoing analyses (since 2017) to accurately establish histologic and bio-molecular characteristics.

With regard to Spitzoid melanocytic lesions, application of all the parameters (histological, immunohistochemical and bio-molecular) currently used in the diagnosis and prognosis will be used in a systematic and rigorous way in selected cases, to yield a better understanding of these still controversial lesions and, ultimately, to enable us to formulate new guidelines for the care of the patients involved.

**Specific aims**

For each patient with a diagnosis of Neuroblastic tumors, tumor samples at onset and at relapse are characterized according to histological and molecular analyses. Samples are collected in the BIT (Integrated Biobank Tissue-genomic), a peculiar Biobank established in 2008, where tissue evaluation and genetic data are integrated. The availability of data collected in the BIT generates a database, linked to the Italian NB register, which contains clinical data of over 3700 patients.

Patients (children and adolescents) with melanocytic Spitzoid lesions treated at the Department of Dermatology and diagnosed at the U.O.C. of Anatomic Pathology of

G.Gaslini Children's Hospital in Genova, are characterized on the basis of histopathological, immunohistochemical and bio-molecular aspects.

Spitzoid melanocytic lesions will be studied in a large series of cases; this will enhance the possibility of collecting data and following-up patients in a homogeneous way.

### **Expected outcomes**

Modification of the INPC classification – currently used in the histological diagnosis of Peripheral Neuroblastic Tumours, by incorporating the immunohistochemical status of potentially druggable targets, such as MYCN/MYC protein overexpression, TERT (telomerase reverse transcriptase) overexpression, and ALT (alternative lengthening of telomere) phenotype. Among the most recent possible prognostic markers, the evaluation of the expression of MYCN and c-MYC proteins in undifferentiated tumors is one of the most promising lines of investigation.

Formulation of guidelines (currently lacking) for the care of paediatric patients with Spitzoid melanocytic lesions will be hopefully implemented.

### **Significance and innovation**

In response to the challenge of treating high-risk neuroblastoma, we are going to explore a new direction of pathology research towards precise pathway-targeting medicine for personalized treatment options.

From the study of a significant number of Spitzoid melanocytic lesions analyzed in a thorough and homogeneous way, a possible risk-stratification system might be devised with the aim of offering both clinicians and pathologists an innovative protocol for the appropriate management of these patients.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

To reduce the morbidity of these important neoplasms of childhood and adolescence (which also involves reduction of the costs- both social and financial- linked to management and treatment) and ultimately, to reduce cancer mortality rate in children.

---

*“Cutaneous melanocytic Spitzoid lesions in childhood and adolescents”*

### **Objective(s)**

The aim of this study is to analyze a series of melanocytic Spitzoid lesions of children and adolescents treated at the Department of Dermatology and diagnosed at the U.O.C. of Anatomic Pathology of G.Gaslini Children's Hospital in Genova, on the basis of histopathological, immunohistochemical and bio-molecular characteristics.

### **Description**

The diagnosis of melanocytic neoplasms with Spitzoid morphology is among the most challenging in Pathology. Melanoma in children is rare. On the other hand, the benign nevus known eponymically as Spitz's nevus is among the most frequent melanocytic lesions in this age-group. The subtype of melanoma called Spitzoid melanoma or melanoma with Spitz nevus-like features can be extremely difficult to recognize, and misdiagnoses can occur, and have occurred. A still controversial group of Spitzoid lesions with one or more atypical features, including cases with indeterminate biological or malignant potential, has been recently identified and different systems of risk stratification proposed.

In recent years the use of molecular diagnostic tools to assist in the discrimination between histologically ambiguous Spitzoid tumours has increased. Among these: the



immunohistochemical evaluation of the expression of p16 protein and the Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) assay currently used in the diagnosis of melanoma. Different probes targeting the gains of the genes RREB1 (6p25) and CCND1 (11q13), the deletion of the gene MYB (6q23) and the deletion of the gene CDKN2A (9p21.3) have been used. Specifically, the absence of deletion of 6q23 has been associated to low-risk lesions while the gains of 6p25 and 11q13 have been associated to intermediate risk and the deletion of 9p21 to high risk of progression, respectively.

In a subset of melanocytic lesions characterized by aggressive behaviour the amplification and/or gain of another gene, c-myc (8q24), has been recognized. Other abnormalities, such as mutations or amplifications of HRAS, inactivation of BAP1 (frequently associated with BRAF activation) and the fusion of the Tyrosine-Kinase genes (ROS1, NTRK1, ALK, BRAF e RET) are under investigation in the field of Spitzoid tumours. Application of all the parameters (histological, immunohistochemical and bio-molecular) currently used in the diagnosis and prognostic assessment of Spitzoid melanocytic lesions of childhood and adolescence, in a systematic and rigorous way in a large series of selected cases, has the potentiality to yield a better understanding of these still controversial lesions and, ultimately, to enable us to formulate better guidelines for the care of the patients involved.

#### **Internal collaborations**

Department of Dermatology

#### **External collaborations**

Dr E. Calonje, Director Department of Dermatopathology, St John's Institute of Dermatology, London, U.K.

#### **Tasks to reach the specific aims**

We will analyse sections from all the cases of melanocytic Spitzoid lesions by means of standard Histological methods, wide panel of immunohistochemical markers and FISH.

#### **Background**

The diagnosis of melanocytic neoplasms with Spitzoid morphology is among the most challenging in Pathology. Melanoma in children is rare. On the other hand, the benign nevus known eponymically as Spitz's nevus is among the most frequent melanocytic lesions in this age-group. The subtype of melanoma called Spitzoid melanoma or melanoma with Spitz nevus-like features can be extremely difficult to recognize, and misdiagnoses can occur, and have occurred. A still controversial group of Spitzoid lesions with one or more atypical features, including cases with indeterminate biological or malignant potential, has been recently identified and different systems of risk stratification proposed.

In recent years the use of molecular diagnostic tools to assist in the discrimination between histologically ambiguous Spitzoid tumours has increased. Among these: the immunohistochemical evaluation of the expression of p16 protein and the Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) assay currently used in the diagnosis of melanoma. Different probes targeting the gains of the genes RREB1 (6p25) and CCND1 (11q13), the deletion of the gene MYB (6q23) and the deletion of the gene CDKN2A (9p21.3) have been used, Specifically, the absence of deletion of 6q23 has been associated to low-risk lesions while the gains of 6p25 and 11q13 have been associated to intermediate risk and the deletion of 9p21 to high risk of progression, respectively.

In a subset of melanocytic lesions characterized by aggressive behavior the amplification and /or gain of another gene, c-myc (8q24), has been recognized. Other abnormalities, such as mutations or amplifications of HRAS, inactivation of BAP1 (frequently associated with BRAF activation) and the fusion of the Tyrosine-Kinase genes (ROS1, NTRK1, ALK, BRAF e RET) are under investigation in the field of Spitzoid tumours.

### **Hypothesis and significance**

Application of all the parameters (histological, immunohistochemical and bio-molecular) currently used in the diagnosis and prognostic assessment of Spitzoid melanocytic lesions of childhood and adolescence, in a systematic and rigorous way in a large series of selected cases, has the potentiality to yield a better understanding of these still controversial lesions and, ultimately, to enable us to formulate better guidelines for the care of the patients involved.

### **Specific aims**

To study a large series of paediatric cases – as is feasible in a specialized paediatric Institution, will enhance the possibility of collecting data and following-up patients in a homogeneous way.

### **Expected outcomes**

Formulation of better guidelines for the care of paediatric patients with Spitzoid melanocytic lesions and, ultimately, to reduce the melanoma mortality rate in children .

### **Significance and innovation**

From the study of a significant number of cases analyzed in a thorough and homogeneous way, a possible risk-stratification system might be devised with the aim of offering both clinicians and pathologists an innovative protocol for the appropriate management of these patients.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

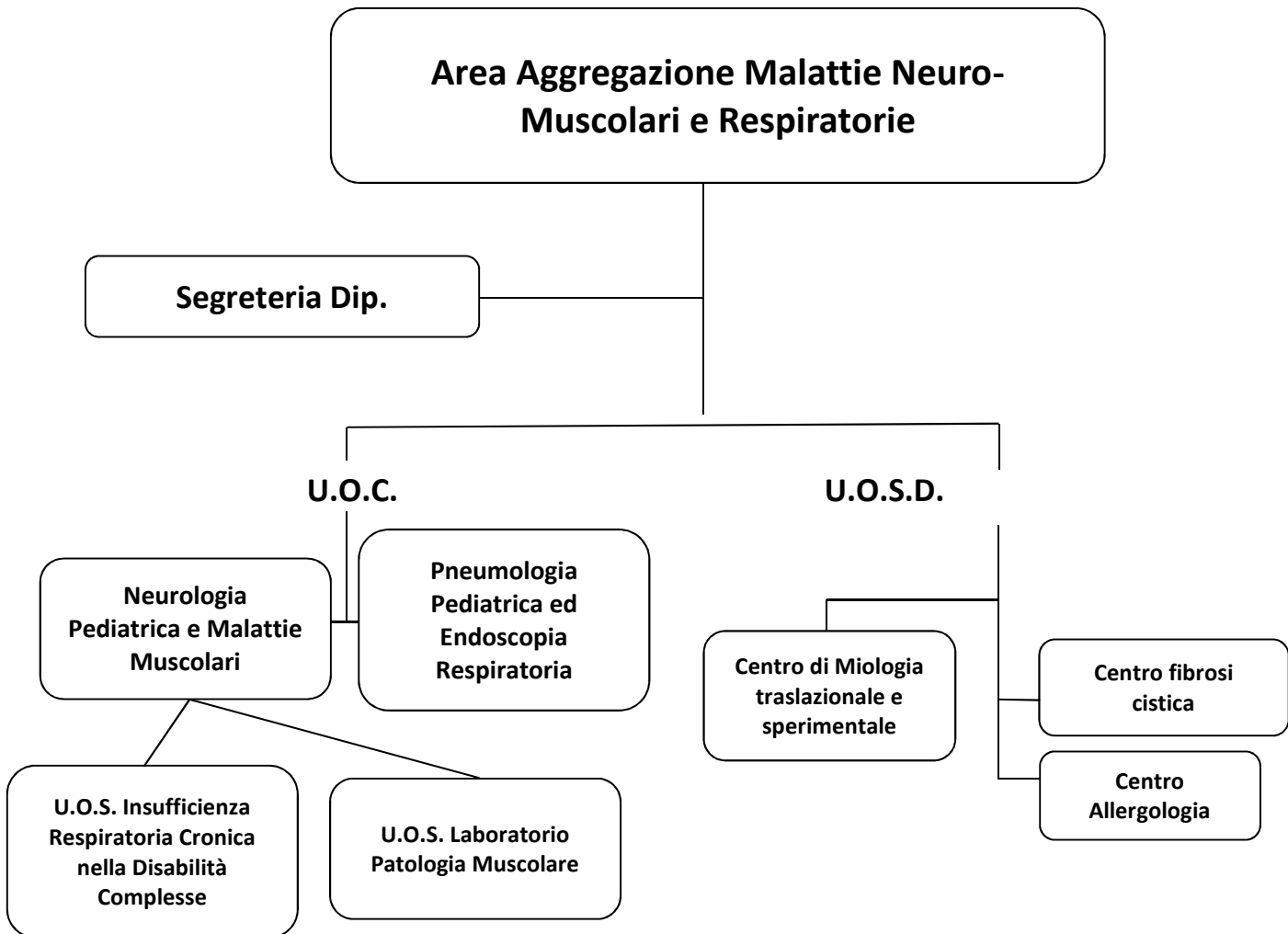
To reduce the morbidity of these recently identified neoplasms of childhood and adolescence (which also involves reduction of the costs- both social and financial- linked to management and treatment) and ultimately, to reduce cancer mortality rate in children .

---

## **Publications**

- 1) Baldovini C, Sorrentino Stefania, Alves CA, Piatelli G, Garaventa A, Morana G, Nozza P. Congenital Myoepithelial Carcinoma of Soft Tissue Associated With Cystic Myoepithelioma. INTERNATIONAL JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY 2018; 26: 78-83. [IF: 1.188; IF Ministeriale: 2].
- 2) Berbegall AP, Bogen D, Pötschger U, Beiske K, Bown N, Combaret V, Defferrari R, Jeison M, Mazzocco Katia, Varesio Luigi, Vicha A, Ash S, Castel V, Coze C, Ladenstein R, Owens C, Papadakis V, Ruud E, Amann G, Sementa Angela Rita, Navarro S, Ambros PF, Noguera R, Ambros IM. Heterogeneous MYCN amplification in neuroblastoma: a SIOP Europe Neuroblastoma Study. BRITISH JOURNAL OF CANCER 2018; 118: 1502-1512. [IF: 5.922; IF Ministeriale: 4.8].
- 3) Caorsi Roberta, Rusmini Marta, Volpi Stefano, Chiesa Sabrina, Pastorino Claudia, Sementa Angela Rita, Uva P, Grossi A, Lanino Edoardo, Faraci Maura, Minoia Francesca, Signa S, Picco Paolo Pietro, Martini Alberto, Ceccherini Isabella, Gattorno Marco. CD70 Deficiency due to a Novel Mutation in a Patient with Severe Chronic EBV

- Infection Presenting As a Periodic Fever. *Frontiers in Immunology* 2018; 8: 2015. [IF: 5.511; IF Ministeriale: 6].
- 4) Deng MY, Sill M, Chiang J, Schittenhelm J, Ebinger M, Schuhmann MU, Monoranu CM, Milde T, Wittmann A, Hartmann C, Sommer C, Paulus W, Gärtner J, Brück W, Rüdiger T, Leipold A, Jaunmuktane Z, Brandner S, Giangaspero F, Nozza Paolo, Mora J, Morales la Madrid A, Cruz Martinez O, Hansford JR, Pietsch T, Tietze A, Hernáiz-Driever P, Stoler I, Capper D, Korshunov A, Ellison DW, von Deimling A, Pfister SM, Sahm F, Jones DTW. Molecularly defined diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) comprises two subgroups with distinct clinical and genetic features. *ACTA NEUROPATHOLOGICA* 2018; 136: 239-253. [IF: 15.876; IF Ministeriale: 9.526].
  - 5) Depuydt P, Boeva V, Hocking TD, Cannoodt R, Ambros IM, Ambros PF, Asgharzadeh S, Attiyeh EF, Combaret V, Defferrari Raffaella, Fischer M, Hero B, Hogarty MD, Irwin MS, Koster J, Kreissman S, Ladenstein R, Lapouble E, Laureys G, London WB, Mazzocco Katia, Nakagawara A, Noguera R, Ohira M, Park JR, Pötschger U, Theissen J, Tonini GP, Valteau-Couanet D, Varesio L, Versteeg R, Speleman F, Maris JM, Schleiermacher G, De Preter K. Genomic Amplifications and Distal 6q Loss: Novel Markers for Poor Survival in High-risk Neuroblastoma Patients. *JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE* 2018; 110: 1084-1093. [IF: 11.238; IF Ministeriale: 11.238].
  - 6) Esposito MR, Binatti A, Pantile M, Coppe A, Mazzocco Katia, Longo L, Capasso M, Lasorsa VA, Luksch R, Bortoluzzi S, Tonini GP. Somatic mutations in specific and connected subpathways are associated with short neuroblastoma patients' survival and indicate proteins targetable at onset of disease. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER* 2018; 143: 2525-2536. [IF: 7.36; IF Ministeriale: 3.6].
  - 7) Lombardi L, Bruder E, Pio L, Nozza Paolo, Thai E, Lerone Margherita, Del Rossi C, Mattioli G, Silini EM, Paraboschi I, Martucciello G. Diagnostic Criteria of Pediatric Intestinal Myopathies. *JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION* 2018; 66: 383-386. [IF: 2.752; IF Ministeriale: 6].
  - 8) Madeo Annalisa, Garaventa Alberto, Sementa Angela Rita, Suffia C, Di Rocco Maja. The unusual association between Neuroblastoma and Gaucher Disease: Case report and review of the literature. *BLOOD CELLS MOLECULES AND DISEASES* 2018; 68: 106-108. [IF: 1.836; IF Ministeriale: 2].
  - 9) Morana Giovanni, Alves CA, Tortora Domenico, Finlay JL, Severino Mariasavino, Nozza P, Ravegnani M, Pavanello Marco, Milanaccio Claudia, Maghnie Mohamad, Rossi Andrea, Garrè Maria Luisa. T2\*-based MR imaging (gradient echo or susceptibility-weighted imaging) in midline and off-midline intracranial germ cell tumors: a pilot study. *NEURORADIOLOGY* 2018; 60: 89-99. [IF: 2.346; IF Ministeriale: 4].
  - 10) Ponzoni Mirco, Curnis F, Brignole Chiara, Bruno S, Guarnieri D, Sitia L, Marotta R, Sacchi A, Bauckneht M, Buschiazzo A, Rossi Andrea, Di Paolo Daniela, Perri Patrizia, Gori A, Sementa Angela Rita, Emionite L, Cilli M, Tamma R, Ribatti D, Pompa PP, Marini C, Sambuceti G, Corti A, Pastorino F. Enhancement of Tumor Homing by Chemotherapy-Loaded Nanoparticles. *Small* 2018; 14: e1802886. [IF: 9.598; IF Ministeriale: 6].



### Schedule of research activities to be carried out in 2019

*“Next-generation sequencing for genetic diagnosis of epileptic encephalopathies in infancy”*

#### Objectives

- To allow the development of molecular tests to confirm clinical diagnosis. Early diagnosis will avoid unnecessary and expensive examination, such as metabolic screening, neuroimaging or invasive procedures.
- To contribute to the definition of novel genetic disorders with significant implications for prognosis and treatment.
- To allow carrier identification toward a more effective genetic counseling for families at risk and prenatal diagnosis.
- To provide valuable information on pathogenetic mechanisms underlying neurological symptoms which may be essential toward the development of more effective therapies.

#### Description

Early infantile epileptic encephalopathies (EIEEs) are mostly sporadic disorders characterized by recurrent seizures during the neonatal or infantile periods, with impaired cognitive and motor development. At least 15 different genetically determined forms of EIEE have been recognized. EIEEs typically result from de novo dominant mutations in a single autosomal gene, although autosomal recessive and X-linked forms also exist. New genetic technologies, such as exome sequencing, are helping to advance the genetic understanding of epileptic encephalopathies and its clinical application can enhance the diagnostic approach to these disorders. We will analyze a cohort of 80 family trios, i.e, probands with early-onset EE and their parents and we will perform exome sequencing using an Illumina platform. Different statistical analyses will be performed to assess whether de novo mutations play a role in the etiology of EIEEs and to pinpoint variants with a possible pathogenetic effect for Zebrafish modeling. Novel putative disease genes will be screened in an additional cohort of patients to assess their role in the entire spectrum of EEs. For selected genes, we will generate zebrafish models by microinjections of wild-type and transgenic embryos with capped mRNAs or Tol2-mediated transgenesis and microinjections of embryos with morpholinos directed against candidate genes to generate knock-down larvae. TALEN technology will generate stable knock-down zebrafish lines to dissect the long-term effects caused by the depletion of specific disease genes. Phenotypical abnormalities in the CNS formation and neural/glial differentiation of morphants and mRNA microinjected embryos will be analyzed. This study may open new avenues in epilepsy research leading to the identification of novel disease genes and to the definition of pathogenetic mechanisms underlying severe disorders of infancy. Moreover, an accurate diagnosis will lead to better genetic counseling and to more rational therapeutic approaches tailored to the specific pathway disruption caused by a specific molecular alteration.

#### Internal collaborations

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, U.O.C. Neurochirurgia

**External collaborations**

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)

**Tasks to reach the specific aims****TASK 1: SELECTION OF PATIENTS**

To select a large cohort of patients with EE, we established a network of Epilepsy Centers through the Italian League Against Epilepsy. peripheral blood will be collected from patients after informed consent will be signed by each participant or legal tutor.

**TASK2: EXOME SEQUENCING**

Exome sequencing will be carried out on a Illumina HiSeq 2000 platform using the Nextera Exome Enrichment kit. All putative de novo mutations will be validated in proband-parents trios by classical sequencing approaches. PCR primers will be designed to amplify the target regions harbouring the mutation. PCR products will be Sanger-sequenced and analysed on a 3130XL instrument.

**TASK 3: SCREENING OF CANDIDATE GENES**

Genes showing putative mutations will be screened in a cohort of 200 patients with EEs to further define genotype-phenotype correlations. We will use the Ampliseq method to enrich the coding exons of all candidate genes from the genomic DNAs of the extended cohort. The Ion-torrent PGM sequencing technology will be used to perform the multiplex targeted resequencing.

**Background**

Epileptic encephalopathies (EEs) are devastating conditions characterized by intractable epileptic seizures and severe EEG abnormalities. Early infantile epileptic encephalopathies (EIEEs) are mostly sporadic disorders characterized by recurrent seizures during the neonatal or infantile periods, with impaired cognitive and motor development. At least 15 different genetically determined forms of EIEE have been recognized. The sporadic presentation of EE and available genetic data indicates that de novo mutations represent the most common underlying genetic mechanism. The per generation mutation rate in humans has been estimated at between  $7.6 \times 10^{-9}$  and  $2.2 \times 10^{-8}$ , which corresponds to 0.86 de novo amino acid altering mutations per newborn. Thus, the comparative analysis of the exome-wide variation profiles of affected child-parents may represent a powerful short-cut to identify causative mutations in EEs.

**Hypothesis and significance**

Early infantile epileptic encephalopathies (EIEEs) are mostly sporadic disorders characterized by recurrent seizures during the neonatal or infantile periods, with impaired cognitive and motor development. At least 15 different genetically determined forms of EIEE have been recognized. EIEEs typically result from de novo dominant mutations in a single autosomal gene, although autosomal recessive and X-linked forms also exist. New genetic technologies, such as exome sequencing, are

helping to advance the genetic understanding of epileptic encephalopathies and its clinical application can enhance the diagnostic approach to these disorders. We will analyze a cohort of 80 family trios, i.e, probands with early-onset EE and their parents and we will perform exome sequencing using an Illumina platform. Novel putative disease genes will be screened in an additional cohort of patients to assess their role in the entire spectrum of EEs.

**Specific aim(s)**

We aim to dissect the heterogeneous genetics of rare early-onset epileptic encephalopathies. In particular, we propose to perform exome sequencing of 80 patients and compare the variation profiles within family trios to identify mutations occurring *de novo* in the probands. *De novo* mutations are expected to occur at very low frequency and this approach should readily lead to the identification of novel genes for EEs. A large population of undiagnosed EEs will be then screened to further explore genotype-phenotype correlations.

**Expected outcomes**

This research may open new avenues in epilepsy research leading to the identification of novel disease genes and to the definition of pathogenic mechanisms underlying severe disorders of childhood. In fact, the identification of disease genes has major clinical implications allowing molecular diagnosis, genetic testing of carriers and prenatal diagnosis. This study will lead to the definition of novel genetic disorders whose phenotypic spectrum will be further clarified by genotype–phenotype correlations. Thus, the genes identified in these rare neurological conditions may turn to be involved in a much broad spectrum of disorders. The definition of the primary genetic defect underlying rare neurological diseases will significantly improve the clinical management. Finally, this work may suggest a clear direction for both drug development and treatment personalization in the epileptic encephalopathies.

**Significance and innovation**

This study may open new avenues in epilepsy research leading to the identification of novel disease genes and to the definition of pathogenic mechanisms underlying severe disorders of infancy. Moreover, an accurate diagnosis will lead to better genetic counseling and to more rational therapeutic approaches tailored to the specific pathway disruption caused by a specific molecular alteration.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

According to the European Organization for Rare diseases (Eurordis) (i.e. pathological conditions with population prevalence < 1/2000) account for more than 5000 different forms and affects cumulatively about 6-8% of the general population. Epileptic encephalopathies are rare and severe brain disorders of early age characterized by EEG paroxysmal activity, intractable seizures, and neurological deficits. So far few genes have been identified and the etiology of a many EEs is still unknown. The comparative analysis of the exome-wide variation profiles of proband/parents trios may represent a powerful tool to identify clinically relevant mutations. The increased awareness of the genetic heterogeneity associated with early infantile epileptic encephalopathy and in some cases, the broadening neurological spectrum associated with mutations in the same gene may add a challenging dimension to the current molecular diagnostic work-up of these epileptic phenotypes.

---

## Publications

- 1) Astrea G, Romano A, Angelini C, Antozzi CG, Barresi R, Battini R, Battisti C, Bertini E, Bruno Claudio, Cassandrini D, Fanin M, Fattori F, Fiorillo Chiara, Guerrini R, Maggi L, Mercuri E, Morani F, Mora M, Moro F, Pezzini I, Picillo E, Pinelli M, Politano L, Rubegni A, Sanseverino W, Savarese M, Striano P, Torella A, Trevisan CP, Trovato R, Zaraieva I, Muntoni F, Nigro V, D'Amico A, Santorelli FM; Italian CMD Network. Broad phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in GMPPB-related dystroglycanopathies: an Italian cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13: 170. [IF: 3.607; IF Ministeriale: 3.2].
- 2) Belcastro V, Striano Pasquale, Verrotti A, Parisi P. The growing landscape of ictal epileptic headache. *CEPHALALGIA* 2018; 38: 1988-1989. [IF: 3.886; IF Ministeriale: 3].
- 3) Bertamino Marta, Severino Mariasavina, Grossi A, Rusmini Marta, Tortora Domenico, Gandolfo Carlo, Pederzoli S, Malattia Clara, Picco Paolo Pietro, Striano Pasquale, Ceccherini Isabella, Di Rocco Maja; Gaslini Pediatric Stroke Group. ABCC6 mutations and early onset stroke: Two cases of a typical Pseudoxanthoma Elasticum. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 725-728. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 4) Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, Escott-Price V, Falcone GJ, Gormley P, Malik R, Patsopoulos NA, Ripke S, Wei Z, Yu D, Lee PH, Turley P, Grenier-Boley B, Chouraki V, Kamatani Y, Berr C, *et al.* Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *SCIENCE* 2018; 22: 360. [IF: 41.058; IF Ministeriale: 21].
- 5) Brigo F, Leo A, Russo E, Striano Pasquale, Belcastro V. Intravenous carbamazepine for the treatment of epilepsy. *EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY* 2018; 19: 743-747. [IF: 3.475; IF Ministeriale: 3.6].
- 6) Brigo F, Striano Pasquale, Balagura G, Belcastro V. Emerging drugs for the treatment of Dravet syndrome. *EXPERT OPINION ON EMERGING DRUGS* 2018; 23(4): 261-269. [IF: 3.579; IF Ministeriale: 3.6].
- 7) D'Amore A, Tessa A, Casali C, Dotti MT, Filla A, Silvestri G, Antenora A, Astrea G, Barghigiani M, Battini R, Battisti C, Bruno I, Cereda C, Dato C, Di Iorio G, Donadio V, Felicori M, Fini N, Fiorillo Chiara, Gallone S, Gemignani F, Gigli GL, Graziano C, Guerrini R, Gurrieri F, Kariminejad A, Lieto M, Marques Lourenco C, Malandrini A, Mandich P, Marcotulli C, Mari F, Massacesi L, Melone MAB, Mignarri A, Milone R, Musumeci O, Pegoraro E, Perna A, Petrucci A, Pini A, Pochiero F, Pons MR, Ricca I, Rossi S, Seri M, Stanzial F, Tinelli F, Toscano A, Valente M, Federico A, Rubegni A, Santorelli FM. Next Generation Molecular Diagnosis of Hereditary Spastic Paraplegias: An Italian Cross-Sectional Study. *Frontiers in Neurology* 2018; 9: 981 (e-collection). [IF: 3.508; IF Ministeriale: 3.6].
- 8) Dazzo E, Rehberg K, Michelucci R, Passarelli D, Boniver C, Vianello Dri V, Striano Pasquale, Striano S, Pasterkamp RJ, Nobile C. Mutations in MICAL-1 cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *ANNALS OF NEUROLOGY* 2018; 83: 483-493. [IF: 10.25; IF Ministeriale: 6.15].
- 9) Dilena R, DiFrancesco JC, Soldovieri MV, Giacobbe A, Ambrosino P, Mosca I, Galli MA, Guez S, Fumagalli M, Miceli F, Cattaneo D, Darra F, Gennaro E, Zara Federico, Striano Pasquale, Castellotti B, Gellera C, Varesio C, Veggiotti P, Tagliatalata M. Early Treatment with Quinidine in 2 Patients with Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures (EIMFS) Due to Gain-of-Function KCNT1 Mutations: Functional Studies,



- Clinical Responses, and Critical Issues for Personalized Therapy. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 1112-1126. [IF: 5.719; IF Ministeriale: 4.8].
- 10) Falsaperla R, Vari MS, Toldo I, Murgia A, Sartori S, Vecchi M, Suppiej A, Burlina A, Mastrangelo M, Leuzzi V, Marchiani V, De Liso P, Capovilla G, Striano Pasquale, Vitaliti G; Italian Society of Pediatric Neurology (SINP: Società Italiana di Neurologia Pediatrica). Pyridoxine-dependent epilepsies: an observational study on clinical, diagnostic, therapeutic and prognostic features in a pediatric cohort. *METABOLIC BRAIN DISEASE* 2018; 33: 261-269. [IF: 2.441; IF Ministeriale: 1].
  - 11) Falsaperla R, Vitaliti G, Collotta AD, Fiorillo Chiara, Pulvirenti A, Alaimo S, Romano C, Ruggieri M. Electrocardiographic Evaluation in Patients with Spinal Muscular Atrophy: A Case-Control Study. *JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY* 2018; 33: 487-492. [IF: 1.665; IF Ministeriale: 1.2].
  - 12) Fattori F, Fiorillo Chiara, Rodolico C, Tasca G, Verardo M, Bellacchio E, Pizzi S, Ciolfi A, Fagiolari G, Lupica A, Broda P, Pedemonte Marina, Moggio M, Bruno Claudio, Tartaglia M, Bertini E, D'Amico A. Expanding the histopathological spectrum of CFL2-related myopathies. *CLINICAL GENETICS* 2018; 93: 1234-1239. [IF: 3.512; IF Ministeriale: 4].
  - 13) Fiorillo Chiara, D'Apice MR, Trucco F, Murdocca M, Spitalieri P, Assereto Stefania, Baratto S, Morcaldi G, Minetti C, Sangiuolo F, Novelli G. Characterization of MDPL Fibroblasts Carrying the Recurrent p.Ser605del Mutation in POLD1 Gene. *DNA AND CELL BIOLOGY* 2018; doi: 10.1089/dna.2018.4335. [IF: 2.634; IF Ministeriale: 4].
  - 14) Ghosh SG, Becker K, Huang H, Dixon-Salazar T, Chai G, Salpietro V, Al-Gazali L, Waisfisz Q, Wang H, Vaux KK, Stanley V, Manole A, Akpulat U, Weiss MM, Efthymiou S, Hanna MG, Minetti Carlo, Striano Pasquale, Pisciotta L, De Grandis Elisa, Altmüller J, Nürnberg P, Thiele H, Yis U, Okur TD, Polat AI, Amiri N, Doosti M, Karimani EG, Toosi MB, Haddad G, Karakaya M, Wirth B, van Hagen JM, Wolf NI, Maroofian R, Houlden H, Cirak S, Gleeson JG. Biallelic Mutations in ADPRHL2, Encoding ADP-Ribosylhydrolase 3, Lead to a Degenerative Pediatric Stress-Induced Epileptic Ataxia Syndrome. *AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS* 2018; 103(3): 431-439. [IF: 8.855; IF Ministeriale: 6].
  - 15) Giugliano T, Savarese M, Garofalo A, Picillo E, Fiorillo Chiara, D'Amico A, Maggi L, Ruggiero L, Vercelli L, Magri F, Fattori F, Torella A, Ergoli M, Rubegni A, Fanin M, Musumeci O, Bleecker J, Peverelli L, Moggio M, Mercuri E, Toscano A, Mora M, Santoro L, Mongini T, Bertini E, Bruno C, Minetti C, Comi GP, Santorelli FM, Angelini C, Politano L, Piluso G, Nigro V. Copy Number Variants Account for a Tiny Fraction of Undiagnosed Myopathic Patients. *Genes* 2018; 9: E524. [IF: 3.191; IF Ministeriale: 4].
  - 16) Greco M, Ferrara P, Farello G, Striano Pasquale, Verrotti A. Electroclinical features of epilepsy associated with 1p36 deletion syndrome: A review. *EPILEPSY RESEARCH* 2018; 139: 92-101. [IF: 2.491; IF Ministeriale: 1.2].
  - 17) Helbig I, Riggs ER, Barry CA, Klein KM, Dymont D, Thaxton C, Sadikovic B, Sands TT, Wagnon JL, Liaquat K, Cilio MR, Mirzaa G, Park K, Axteen E, Butler E, Bardakjian TM, Striano Pasquale, Poduri A, Siegert RK, Grant AR, Helbig KL, Mefford HC. The ClinGen Epilepsy Gene Curation Expert Panel-Bridging the divide between clinical domain knowledge and formal gene curation criteria. *HUMAN MUTATION* 2018; 39(11): 1476-1484. [IF: 5.359; IF Ministeriale: 3.6].
  - 18) Heyne HO, Singh T, Stamberger H, Abou Jamra R, Caglayan H, Craiu D, De Jonghe P, Guerrini R, Helbig KL, Koeleman BPC, Kosmicki JA, Linnankivi T, May P, Muhle H,

- Moller RS, Neubauer BA, Palotie A, Pendziwiat M, Striano Pasquale, Tang S, Wu S; EuroEPINOMICS RES Consortium, Poduri A, Weber YG, Weckhuysen S, Sisodiya SM, Daly MJ, Helbig I, Lal D, Lemke JR. De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy. *NATURE GENETICS* 2018; 50: 1048-1053. [IF: 27.125; IF Ministeriale: 13.563].
- 19) Iacomino Michele, Fiorillo Chiara, Torella A, Severino Mariasavina, Broda Paolo, Romano C, Falsaperla R, Pozzolini Giulia, Minetti Carlo, Striano Pasquale, Nigro V, Zara Federico. Spinal motor neuron involvement in a patient with homozygous PRUNE mutation. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 541-543. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 20) Iapadre G, Morana Giovanni, Vari MS, Pinto F, Lanteri Paola, Tessa A, Santorelli FM, Striano Pasquale, Verrotti A. A novel homozygous MFN2 mutation associated with severe and atypical CMT2 phenotype. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 563-567. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 4].
- 21) International League against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nature Communications* 2018; 9(1): 5269. [IF: 12.353; IF Ministeriale: 9.882].
- 22) Li M, Maljevic S, Phillips AM, Petrovski S, Hildebrand MS, Burgess R, Mount T, Zara Federico, Striano Pasquale, Schubert J, Thiele H, Nurnberg P, Wong M, Weisenberg JL, Thio LL, Lerche H, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Gain-of-function HCN2 variants in genetic epilepsy. *HUMAN MUTATION* 2018; 39: 202-209. [IF: 5.359; IF Ministeriale: 4.8].
- 23) Marini C, Porro A, Rastetter A, Dalle C, Rivolta I, Bauer D, Oegema R, Nava C, Parrini E, Mei D, Mercer C, Dhamija R, Chambers C, Coubes C, Thévenon J, Kuentz P, Julia S, Pasquier L, Dubourg C, Carré W, Rosati A, Melani F, Pisano T, Giardino M, Innes AM, Alembik Y, Scheidecker S, Santos M, Figueiroa S, Garrido C, Fusco C, Frattini D, Spagnoli C, Binda A, Granata T, Ragona F, Freri E, Franceschetti S, Canafoglia L, Castellotti B, Gellera C, Milanese R, Mancardi MM, Clark DR, Kok F, Helbig KL, Ichikawa S, Sadler L, Neupauerová J, Lašuthova P, Šterbová K, Laridon A, Brilstra E, Koeleman B, Lemke JR, Zara F, Striano P, Soblet J, Smits G, Deconinck N, Barbuti A, DiFrancesco D, LeGuern E, Guerrini R, Santoro B, Hamacher K, Thiel G, Moroni A, DiFrancesco JC, Depienne C. HCN1 mutation spectrum: from neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond. *BRAIN* 2018; 141: 3160-3178. [IF: 10.848; IF Ministeriale: 10.848].
- 24) Matricardi S, Darra F, Spalice A, Basti C, Fontana E, Dalla Bernardina B, Elia M, Giordano L, Accorsi P, Cusmai R, De Liso P, Romeo A, Ragona F, Granata T, Concolino D, Carotenuto M, Pavone P, Pruna D, Striano Pasquale, Savasta S, Verrotti A. Electroclinical findings and long-term outcomes in epileptic patients with inv dup (15). *ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA* 2018; 137: 575-581. [IF: 3.126; IF Ministeriale: 2.4].
- 25) Mazzocchetti C, Striano Pasquale, Verrotti A. How to select the appropriate pharmacotherapy for absence seizures in children. *EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY* 2018; 19: 1045-1047. [IF: 3.475; IF Ministeriale: 3.6].
- 26) Orlandi A, Paolino MC, Striano Pasquale, Parisi P. Clinical reappraisal of the influence of drug-transporter polymorphisms in epilepsy. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2018; 14: 505-512. [IF: 3.151; IF Ministeriale: 2.4].

- 27) Orsini A, Bonuccelli A, Striano Pasquale, Azzara A, Costagliola G, Consolini R, Peroni DG, Valetto A, Bertini V. Generalized epilepsy and mild intellectual disability associated with 13q34 deletion: A potential role for SOX1 and ARHGEF7. *SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY* 2018; 59: 38-40. [IF: 2.839; IF Ministeriale: 2.4].
- 28) Orsini A, Morris E, Thomas S, Striano Pasquale, Mcshane MA, Zaiwalla Z, Anand G. Should children over 12 years have an EEG after a single unprovoked epileptic seizure? *MINERVA PEDIATRICA* 2018; 70(4): 409-411. [IF: 0.947; IF Ministeriale: 0.5].
- 29) Orsini A, Zara Federico, Striano Pasquale. Recent advances in epilepsy genetics. *NEUROSCIENCE LETTERS* 2018; 667: 4-9. [IF: 2.159; IF Ministeriale: 2].
- 30) Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno Claudio, Catteruccia M, Sframeli M, Albamonte E, Pedemonte Marina, D'Amico A, Brigati G, de Sanctis R, Coratti G, Lucibello S, Bertini E, Vita G, Danilo Tiziano F, Mercuri E; Italian EAP Working Group. An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. *NEUROLOGY* 2018; 92: e696-e703. [IF: 8.055; IF Ministeriale: 3.6].
- 31) Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno Claudio, Catteruccia M, Sframeli M, Albamonte E, Pedemonte Marina, D'Amico A, Brigati G, de Sanctis R, Coratti G, Lucibello S, Bertini E, Vita G, Tiziano FD, Mercuri E; Italian EAP working group. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *NEUROMUSCULAR DISORDERS* 2018; 28: 582-585. [IF: 2.487; IF Ministeriale: 1.2].
- 32) Papa R, Fiorillo Chiara, Malattia Clara, Minoia Francesca, Caorsi R, Assereto Stefania, Iacomino Michele, Savarese M, Nigro V, Bruno Claudio, Minetti Carlo, Picco Paolo. Inflammatory myopathy in a patient with collagen VI mutations. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY* 2018; 47: 166-167. [IF: 3.021; IF Ministeriale: 1].
- 33) Parisi P, Belcastro V, Verrotti A, Striano Pasquale, Kasteleijn-Nolst Trenitè DGA. "Ictal epileptic headache" and the revised International Headache Classification (ICHD-3) published in *Cephalalgia* 2018, vol. 38(1) 1-211: Not just a matter of definition! *EPILEPSY & BEHAVIOR* 2018; 87: 243-245. [IF: 2.6; IF Ministeriale: 2.4].
- 34) Ricotti R, Nardo T, Striano Pasquale, Stefanini M, Orioli D, Botta E. Phenotypic variability in xeroderma pigmentosum group G: An uncommon case with severe prenatal-onset Cockayne syndrome features. *CLINICAL GENETICS* 2018; 94: 386-388. [IF: 3.512; IF Ministeriale: 2].
- 35) Sansone VA, Pane M, Messina S, Bruno Claudio, D'Amico A, Albamonte E, Catteruccia M, Sframeli M, Pedemonte Marina, Vita G, Bertini E, Mercuri E; Italian ISMAc Group. A 5-center experience with intrathecal administration of nusinersen in SMA1 in Italy letter to the editor of *European journal of pediatric neurology* regarding the manuscript "single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1" written by pechmann and colleagues". *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 729-731. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 2].
- 36) Savarese M, Maggi L, Vihola A, Jonson PH, Tasca G, Ruggiero L, Bello L, Magri F, Giugliano T, Torella A, Evilä A, Di Fruscio G, Vanakker O, Gibertini S, Vercelli L, Ruggieri A, Antozzi C, Luque H, Janssens S, Pasanisi MB, Fiorillo Chiara, Raimondi M, Ergoli M, Politano L, Bruno Claudio, Rubegni A, Pane M, Santorelli FM, Minetti C, Angelini C, De Bleecker J, Moggio M, Mongini T, Comi GP, Santoro L, Mercuri E, Pegoraro E, Mora M, Hackman P, Udd B, Nigro V. Interpreting Genetic Variants in Titin in Patients with

- Muscle Disorders. *JAMA Neurology* 2018; 75: 557-565. [IF: 11.46; IF Ministeriale: 11.46].
- 37) Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, Bruno C, Comi GP, Di Fruscio G, Piluso G, Di Iorio G, Ergoli M, Esposito G, Fanin M, Farina O, Fiorillo Chiara, Garofalo A, Giugliano T, Magri F, Minetti Carlo, Moggio M, Passamano L, Pegoraro E, Picillo E, Sampaolo S, Santorelli FM, Semplicini C, Udd B, Toscano A, Politano L, Nigro V. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *NEUROMUSCULAR DISORDERS* 2018; 28: 586-591. [IF: 2.487; IF Ministeriale: 2].
- 38) Severino Mariasavina, Lualdi Susanna, Fiorillo Chiara, Striano Pasquale, De Toni T, Peluso S, De Michele G, Rossi Andrea, Filocamo Mirella, Bruno Claudio. Unusual white matter involvement in EAST syndrome associated with novel KCNJ10 mutations. *JOURNAL OF NEUROLOGY* 2018; 265: 1419-1425. [IF: 3.783; IF Ministeriale: 6].
- 39) Shashi V, Magiera MM, Klein D, Zaki M, Schoch K, Rudnik-Schoneborn S, Norman A, Lopes Abath Neto O, Dusl M, Yuan X, Bartesaghi L, De Marco Patrizia, Alfares AA, Marom R, Arold ST, Guzman-Vega FJ, Pena LD, Smith EC, Steinlin M, Babiker MO, Mohassel P, Foley AR, Donkervoort S, Kaur R, Ghosh PS, Stanley V, Musaev D, Nava C, Mignot C, Keren B, Scala M, Tassano E, Picco P, Doneda P, Fiorillo C, Issa MY, Alassiri A, Alahmad A, Gerard A, Liu P, Yang Y, Ertl-Wagner B, Kranz PG, Wentzensen IM, Stucka R, Stong N, Allen AS, Goldstein DB; Undiagnosed Diseases Network, Schoser B, Rösler KM, Alfadhel M, Capra V, Chrast R, Strom TM, Kamsteeg EJ, Bönnemann CG, Gleeson JG, Martini R, Janke C, Senderek J. Loss of tubulin deglutamylase CCP1 causes infantile-onset neurodegeneration. *EMBO JOURNAL* 2018; 37: e100540. [IF: 10.557; IF Ministeriale: 10.557].
- 40) Striano Pasquale, Iapadre G, Vari MS, Verrotti A. Multiorgan mitochondrial dysfunction is not a main feature of MFN2 mutations (Reply to: CMT2 due to homozygous MFN2 variants is a multiorgan mitochondrial disorder). *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 892-893. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 2].
- 41) Striano Pasquale, McMurray R, Santamarina E, Falip M. Rufinamide for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: evidence from clinical trials and clinical practice. *EPILEPTIC DISORDERS* 2018; 20(1): 13-29. [IF: 1.5; IF Ministeriale: 1].
- 42) Striano Pasquale, Nobile C. The genetic basis of juvenile myoclonic epilepsy. *LANCET NEUROLOGY* 2018; 17: 493-495. [IF: 27.144; IF Ministeriale: 13.572].
- 43) Tambasco N, Paoletti FP, Prato G, Mancardi Maria Margherita, Prontera P, Giordano L, Grosso S, Romeo A, Pinto F, Savasta S, Peruzzi C, Romoli M, Striano Pasquale, Verrotti A, Belcastro V; Società Italiana Neurologia Pediatrica (SINP) Collaborative Network. Long-term follow-up in pediatric patients with paroxysmal hypothermia (Shapiro's syndrome). *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 2018; 22: 1081-1086. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 2.4].
- 44) Trucco Federica, Pedemonte Marina, Fiorillo Chiara, Tan HL, Carlucci A, Brisca G, Bruno C, Minetti C. Detection of early nocturnal hypoventilation in neuromuscular disorders. *JOURNAL OF INTERNATIONAL MEDICAL RESEARCH* 2018; 46: 1153-1161. [IF: 1.023; IF Ministeriale: 1].
- 45) Traverso M, Assereto Stefania, Baratto Serena, Iacomino M, Pedemonte Marina, Diana Maria Cristina, Ferretti M, Broda Paolo, Minetti Carlo, Gazzerro E, Madia Francesca, Bruno Claudio, Zara Federico, Fiorillo Chiara. Clinical and molecular

- consequences of exon 78 deletion in DMD gene. *JOURNAL OF HUMAN GENETICS* 2018; 63: 761. [IF: 2.942; IF Ministeriale: 4].
- 46) Trivisano M, Pietrafusa N, Terracciano A, Marini C, Mei D, Darra F, Accorsi P, Battaglia D, Caffi L, Canevini MP, Cappelletti S, Cesaroni E, de Palma L, Costa P, Cusmai R, Giordano L, Ferrari A, Freri E, Fusco L, Granata T, Martino T, Mastrangelo M, Bova SM, Parmeggiani L, Ragona F, Sicca F, Striano P, Specchio LM, Tondo I, Zambrelli E, Zamponi N, Zanus C, Boniver C, Vecchi M, Avolio C, Dalla Bernardina B, Bertini E, Guerrini R, Vigeveno F, Specchio N. Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: A multicenter study. *EPILEPSIA* 2018; 59: 2260-2271. [IF: 5.067; IF Ministeriale: 3.6].
- 47) Verrotti A, Greco M, Varriale G, Tamborino A, Savasta S, Carotenuto M, Elia M, Operto F, Margari L, Belcastro V, Selicorni A, Freri E, Matricardi S, Granata T, Ragona F, Capovilla G, Spalice A, Coppola G, Striano Pasquale. Electroclinical features of epilepsy monosomy 1p36 syndrome and their implications. *ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA* 2018; 138: 523-530. [IF: 3.126; IF Ministeriale: 4].
- 48) Verrotti A, Striano Pasquale, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, Elia M, Mecarelli O, Franzoni E, Liso P, Vigeveno F, Curatolo P. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY* 2018; 63: 17-25. [IF: 2.839; IF Ministeriale: 2.4].
- 49) Vincent A, Macrì A, Tumber A, Koukas N, Ahonen S, Striano P, Minassian B. Ocular phenotype and electroretinogram abnormalities in Lafora disease: A "window to the brain". *NEUROLOGY* 2018; 91(3): 137-139. [IF: 8.055; IF Ministeriale: 3.6].
- 50) Whelan CD, Altmann A, Botía JA, Jahanshad N, Hibar DP, Absil J, Alhusaini S, Alvim MKM, Auvinen P, Bartolini E, Bergo FPG, Bernardes T, Blackmon K, Braga B, Caligiuri ME, Calvo A, Carr SJ, Chen J, Chen S, Cherubini A, David P, Domin M, Foley S, França W, Haaker G, Isaev D, Keller SS, Kotikalapudi R, Kowalczyk MA, Kuzniecky R, Langner S, Lenge M, Leyden KM, Liu M, Loi RQ, Martin P, Mascalchi M, Morita ME, Pariente JC, Rodríguez-Cruces R, Rummel C, Saavalainen T, Semmelroch MK, Severino M, Thomas RH, Tondelli M, Tortora D, Vaudano AE, Vivash L, von Podewils F, Wagner J, Weber B, Yao Y, Yasuda CL, Zhang G, Bargalló N, Bender B, Bernasconi N, Bernasconi A, Bernhardt BC, Blümcke I, Carlson C, Cavalleri GL, Cendes F, Concha L, Delanty N, Depondt C, Devinsky O, Doherty CP, Focke NK, Gambardella A, Guerrini R, Hamandi K, Jackson GD, Kälviäinen R, Kochunov P, Kwan P, Labate A, McDonald CR, Meletti S, O'Brien TJ, Ourselin S, Richardson MP, Striano P, Thesen T, Wiest R, Zhang J, Vezzani A, Ryten M, Thompson PM, Sisodiya SM. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *BRAIN* 2018; 141: 391-408. [IF: 10.848; IF Ministeriale: 8.678].
- 51) Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, Mei D, Michalak Z, Hernandez-Hernandez L, Krithika S, Vezyroglou K, Varadkar SM, Pepler A, Biskup S, Leao M, Gartner J, Merckenschlager A, Jaksch M, Moller RS, Gardella E, Kristiansen BS, Hansen LK, Vari MS, Helbig KL, Desai S, Smith-Hicks CL, Hino-Fukuyo N, Talvik T, Laugesaar R, Ilves P, Öunap K, Körber I, Hartlieb T, Kudernatsch M, Winkler P, Schimmel M, Hasse A, Knuf M, Heinemeyer J, Makowski C, Ghedia S, Subramanian GM, Striano P, Thomas RH, Micallef C, Thom M, Werring DJ, Kluger GJ, Cross JH, Guerrini R, Balestrini S, Sisodiya SM. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. *NEUROLOGY* 2018; 91: e2078-e2088. [IF: 8.055; IF Ministeriale: 3.6].

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Recurrent/persistent respiratory symptoms correlated with bronchopulmonary congenital malformations”*

Recurrent respiratory infections are a very frequent disease in pediatric age, and the main clinical difficulty with these patients is to be able to differentiate, in the general population, those patients who present bronchopulmonary congenital malformations, whose presence favours the recurrence/persistence of lung infections. Our clinical and scientific interest is focused on the following points: 1. Study and classification of bronchopulmonary malformations: a large group of congenital diseases that, thanks to progressive improvement of prenatal diagnosis techniques such as fetal echography and NMR are often detected already in utero. Their complete characterization remains difficult, since often, at birth, bronchopulmonary malformations can be silent or little asymptomatic, appearing subsequently or during infancy or adulthood, when sometimes they tend to be associated with even severe complications. The common embryonic origin of respiratory and gastrointestinal systems often establishes an association of respiratory malformations with alterations of esophageal morphology, but can also appear in association with cardiac/great vessel alterations, following a common dysembryogenetic error. Over the last few years, there has been a progressively increasing need for the creation of a database collecting all data obtained from these patients in order to have a picture of their frequency and complexity as real as possible. At present, the most complete database is the French one, prepared by the “RESPIRARE: Centre de reference des maladies respiratoires rares”, whose classification is called LES GRANDS GROUPES DE MALFORMATIONS DU SYSTÈME RESPIRATOIRE. 2. Recurrent and/or chronic infections of lower airways are one of the most frequent diseases in pediatric age and represent the clinical expression of a heterogeneous group of diseases, with different degrees of clinical expression severity, favoured by genetic, immunological, environmental, and sometimes mechanical factors: malacia and/or extrinsic compression on central airways. Clinical symptoms are often aspecific and diseases as prolonged bacterial bronchitis (BBP) and structural/functional airway alterations interfering with mucociliary clearance can easily remain undiagnosed by the family pediatrician. As a result, many children with chronic airway infections are treated inappropriately for asthma, while 20-40% of those with recurrent cough receive antibiotics. In a recent study by the Brisbane group on the natural history and the risks of developing bronchiectasis in children with PBB, the authors observed that a great percentage (43.5%) had experienced more than three episodes of bacterial bronchitis per year and that, in 8.1% of patients, the presence of bronchiectasis was diagnosed. One of the limitations of this study is the lack of evaluation of risk factors such as the presence of malacia or extrinsic compression on central airways by epiaortic vessels, whose presence can interfere with a good mucociliary clearance and thus favour the persistence the persistence of infection in lower airways.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, U.O.C. Chirurgia pediatrica, U.O.S.D. Team delle Vie Aeree, U.O.S.I.D. Epidemiologia e Biostatistica

**External Collaborations**

Ospedale Bambino Gesù, Roma e Ospedale Buzzi, Milano

**Tasks to reach the specific aims**

1. To collect data on patients with pulmonary malformations, a paper and, possibly, a web-based CRF database, developed by SIMRI (Italian Society for Paediatric Respiratory Medicine), will be available to different paediatric units across Italy.
2. Microbiological studies of samples from upper and/or lower airways (i.e. pharyngeal swab and bronchoalveolar lavage) will be used to identify the most common aethiological germ responsible for chronic infection of lower airways.

**Background**

1. Recurrent respiratory infections are very frequent in children. A subgroup of these patients have congenital bronchopulmonary malformations that may favour the recurrence/persistence of infections.
2. Recurrent and/or chronic lower respiratory tract infections are very frequent in children, and actually represent the clinical expression of a heterogeneous group of diseases, with clinical expressivity of different severity, favoured by genetic, immunological environmental and sometimes mechanical factors.

**Hypothesis and significance**

1. Bronchopulmonary malformations can be often silent at birth and the onset of symptoms can be during childhood, sometimes associated with serious complications. They can occur in association with alterations of the esophageal morphology, cardiac and the large vessels malformations, due to a common dysembriogenetic error.
2. Protracted bacterial bronchitis (PBB) and structural/functional alterations of the airways that interfere with muco-ciliary clearance cannot be easily diagnosed. Therefore, many children with chronic airway infections are improperly treated for asthma. The wrong diagnosis can delay the right treatment and favour the development of bronchiectasis. In addition, the presence of bronchopulmonary malformations may interfere with mucociliary clearance and thus favour the persistence of the infectious state at the level of the lower airways.

**Specific aims**

1. To develop a database to collect all the data from patients with congenital bronchopulmonary malformations in order to assess their frequency and complexity.
2. To evaluate the prevalence of PBB and to study risk factors such as bronchopulmonary malformations that may favour the persistence of this clinical condition.

**Expected outcomes**

1. Collect data that may be helpful in characterizing congenital bronchopulmonary malformations, so as to help the clinicians in the diagnosis of these diseases.
2. Identify risk factors able to favour the persistence of infections at lower airways.

**Significance and innovation**

1. The most complete database was developed in France by the group "RESPIRARE: Center de reference des maladies respiratoires rares", whose classification has the title of: LES GRANDS GROUPES DE MALFORMATIONS DU SYSTÈME RESPIRATOIRE. We would develop a similar tool to collect Italian data.

2. As far as we know, no study reported the risk factors able to chronicize infections at lower respiratory tract.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

We expect to collect data that will be helpful in characterizing congenital bronchopulmonary malformations and be able to identify correctly patients at higher risk to develop PBB. If this expectation is fulfilled, children with these diseases may be managed early and will have less short-term and long-term *sequelae* reducing the costs for the National Health Service.

---

### *“Extra-gastroenterological symptoms of gastroesophageal reflux”*

#### **Description**

Evaluation of extra-gastroenterological symptoms of gastroesophageal reflux (GER).

#### **Internal Collaborations**

U.O.C. Gastroenterologia

#### **Tasks to reach the specific aims**

To study the frequency of extra-gastroesophageal symptoms i.e. respiratory symptoms in children with gastroesophageal reflux, we will review the medical records of children who underwent fiberoptic bronchoscopy for difficult-to-treat chronic/recurrent respiratory symptoms and who had a positive multiple intraluminal esophageal impedance (pH/MII) monitoring.

#### **Background**

In children with gastroesophageal reflux (GER) both acid refluxes (AR) and weakly acidic refluxes (WAR) can induce respiratory symptoms (RS).

#### **Hypothesis and significance**

A recent prospective study has demonstrated that children with GER-related respiratory symptoms have a significantly higher number of WAR than children with GERD-related gastro-intestinal symptoms. These findings may at least partially explain the often observed ineffectiveness of acid-suppressive treatments in this patient population, also when proton pump inhibitors (PPI) are prescribed. Acid suppression can only change acid into weakly or to weakly acidic or non-acid refluxes, not the frequency of reflux events that, if aspirated, may still produce airway injury.

#### **Specific aims**

To characterize the airway inflammation in children with more prevalent WAR or AR (defined according a ROC curve analysis), we performed a 3 year-retrospective review of the medical records of patients who underwent fiberoptic bronchoscopy for difficult-to-treat chronic/recurrent respiratory symptoms and who had a positive multiple intraluminal esophageal impedance (pH/MII) monitoring.

#### **Expected outcomes**

We expect to find differences in BAL outcomes in children with WAR and AR both in the differential cells counts and in BAL levels of pepsin, as an index of aspiration, and of substance P, as a marker of neurogenic inflammation



**Significance and innovation**

In this patient population, WAR events can be associated with a significant airway inflammation and injury that, because of the biochemical mechanisms involved, are likely not completely preventable and/or counteracted by anti-acid treatments

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

If we will find difference in the BAL profile between children with AR and WAR, this will be helpful in better manage the different GER also by a therapeutical point of view. This may limit the use of acid-suppressive treatments in this patient population with a reduction in the cost for the SSN.

**Publications**

- 1) Casciaro Rosaria, Costa S, Dang P, Majo F, Ros M. Lumacaftor/ivacaftor combination therapy for cystic fibrosis: A nationwide survey among clinicians. *Clinical Respiratory Journal* 2018; 12: 1767-1768. [IF: 2.211; IF Ministeriale: 1].
- 2) Ciprandi G, Silvestri Michela, Tosca M Angela. A combination visual analog scale as an integrated outcome for assessing the perception of allergen immunotherapy effectiveness in clinical practice. *ANNALS OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY* 2018; 121: 504-506. [IF: 3.263; IF Ministeriale: 2].
- 3) Delfino E, Fucile C, Del Bono V, Marchese A, Marini V, Coppo E, Casciaro Rosaria, Minicucci Laura, Giacobbe DR, Martelli A, Viscoli C, Mattioli F. Pharmacokinetics of high-dose extended-infusion meropenem during pulmonary exacerbation in adult cystic fibrosis patients: a case series. *New Microbiologica* 2018; 41: 47-51. [IF: 1.412; IF Ministeriale: 0.8].
- 4) Mazzacane D, Damiani V, Silvestri Michela, Ciprandi G, Marino P; G.O.A.L.-O.S.D. Study Group. Eye reflux: an ocular extraesophageal manifestation of gastric reflux. *International Journal of Ophthalmology* 2018; 11: 1503-1507. [IF: 1.166; IF Ministeriale: 0.5].
- 5) Sacco Oliviero, Silvestri M, Ghezzi M, Capizzi Antonio, Rossi GA. Airway inflammation and injury in children with prevalent weakly acidic gastroesophageal refluxes. *RESPIRATORY MEDICINE* 2018; 143: 42-47. [IF: 3.23; IF Ministeriale: 4].
- 6) Terlizzi V, Lucarelli M, Salvatore D, Angioni A, Bisogno A, Braggion C, Buzzetti R, Carnovale V, Casciaro Rosaria, Castaldo G, Cirilli N, Collura M, Colombo C, Di Lullo AM, Elce A, Lucidi V, Madarena E, Padoan R, Quattrucci S, Raia V, Seia M, Termini L, Zarrilli F. Clinical expression of cystic fibrosis in a large cohort of Italian siblings. *BMC Pulmonary Medicine* 2018; 18: 196. [IF: 2.721; IF Ministeriale: 2.4].
- 7) Toma P, Secinaro A, Sacco Oliviero, Curione D, Cutrera R, Ullmann N, Granata Claudio. CT features of diffuse lung disease in infancy. *Radiologia Medica* 2018; 123: 577-585. [IF: 1.819; IF Ministeriale: 2].
- 8) Tosca Maria A, Licari A, Olcese Roberta, Marseglia G, Sacco Oliviero, Ciprandi G. Immunotherapy and Asthma in Children. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6: 231. [IF: 2.335; IF Ministeriale: 4].
- 9) Volpi Stefano, Tsui J, Mariani M, Pastorino Claudia, Caorsi Roberta, Sacco Oliviero, Ravelli Angelo, Shum AK, Gattorno Marco, Picco Paolo. Type I interferon pathway activation in COPA syndrome. *CLINICAL IMMUNOLOGY* 2018; 187: 33-36. [IF: 3.557; IF Ministeriale: 4].

---

**U.O.S.D. Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Development of etiopathogenetic and clinical diagnostic pathways and of new translational therapeutic strategies in pediatric muscular diseases”*

**Description**

The objectives of the project lie within the scope of the research lines of our Institute in the field of Muscular and Neurological Diseases. 1) The lack of a genetic diagnosis for many patients with neuromuscular diseases is a critical aspect. In collaboration with different units of the Institute, in particular with the Pediatric Neurology and Muscular Diseases unit (Prof. Carlo Minetti) and the Medical Genetics unit (Dr. Zara), our aim is to identify the still unknown genetic causes through the implementation of dedicated NGS panels. 2) Aim of the observational study in DMD and SMA patients is to analyse past and present data to evaluate the paths of disease progression in the light of current standards of treatment and to establish, in treated patients, the possible effect of the different therapies. The creation of disease registries (muscular dystrophies, SMA, and congenital myopathies) is essential given the advances in the understanding of the pathogenesis and of the molecular bases of these diseases and in view of the emerging therapeutic approaches to many of them. These studies will be developed in cooperation with different Italian centres within the framework of consolidated collaborations and as part of research projects. 3) The ongoing clinical studies on muscular dystrophies confirm that only a combined therapy targeting genetic, inflammatory, and metabolic aspects has real potential to treat these diseases. Immunomodulation is presently obtained in Duchenne Muscular Dystrophy through steroid therapy with beneficial effect on muscular strength and delayed disease progression. However, glucocorticoids have metabolic, skeletal, and behavioural side effects, and therefore research turns to the identification of new molecules that can inhibit inflammation and act in synergy with gene therapies. Furthermore, in muscular dystrophies, dysregulation of redox state is present. For this reason, an in-depth study of the redox state and the optimization of pharmacological strategies aimed at modulating its effects represent a pharmacological approach to be associated with the development of anti-inflammatory and gene therapies. These studies will be developed in collaboration with different national and international centres within the framework of consolidated collaborations and as part of research projects.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze, UOC Clinica Pediatrica

**External Collaborations**

DIMES, Università di Genova; IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma; Policlinico A. Gemelli, Roma; Università La Sapienza, Roma; IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; Institute for Biomedical Research, Bellinzona; University of Portsmouth (UK); Charité - Universitätsmedizin Berlin

**Background**

Muscular dystrophies, spinal muscular atrophies and congenital myopathies represent a heterogeneous group of rare diseases presenting with different clinical and molecular

characteristics. In recent years, enormous progress has been made in understanding the pathogenesis and molecular basis of these pathologies and, for many of these, we have assisted the commercialization of drugs capable of modifying their natural history.

The lack of genetic diagnosis for many patients suffering from neuromuscular pathologies and the lack of natural history data and disease registries are important criticalities.

### **Hypothesis and significance**

- 1- Our hypothesis is that an accurate genetic investigation is nowadays mandatory in order to offer families precise genetic counselling and to allow the patient to be followed according to the standards of care and possibly included in specific therapeutic trials.
- 2- Our hypothesis is that a collection of accurate clinical data and a long term follow-up of DMD and SMA patients, together with the creation of dedicated diseases registries (i.e. LGMD, CM, CMD), will provide data on the progression of these disorders identifying different prognostic factors and increasing knowledge on disease epidemiology and natural history.
- 3- Our hypothesis is that blockade of the eATP/P2X purinergic signalling by a non-selective purinoceptor antagonist leads to a delay in the progression of the dystrophic phenotype and dampen the local inflammatory response in mouse models of different muscular dystrophies (*mdx* mice and *Sgca* null mice). The extensive analysis of the inflammatory and redox signature in different muscular dystrophies will provide immune/oxidative biomarkers and will strengthen the clinical value for targeting molecules involved in immune response and redox deregulation of these disorders.

### **Specific aims**

1. To create and to implement an NGS strategy to globally analyse patients with suspected Limb Girdle Muscular Dystrophy (LGMD) and Congenital Myopathy (CM).
2. To collect accurate clinical and instrumental data and to build-up registries on muscular dystrophies, SMA, and myopathies.
3. To evaluate the therapeutic effectiveness of P2X7 pharmacological and genetic inhibition in *mdx* and *Sgca* mice, immunological and redox signature in peripheral blood and skeletal muscle from Duchenne Muscular Dystrophy and Limb Girdle Muscular Dystrophies due to deficit in sarcoglycan genes.

### **Tasks to reach the specific aims**

1. Development and validation of custom panels containing all genes associated with LGMD e CM, selected from publications and expert guidance.
2. Clinical data collection (vital parameters, outcome measures) and instrumental data (respiratory monitoring, DXA, muscle MRI) using validated data collection cards and development of disease registry on electronic platform with an interface that allows the participation and insertion of data by patients and researchers.
3. The impact of selective P2X7 blockade in *Sgca* mice will be verified through phenotyping of double knock-out animals or through specific pharmacological inhibition.

**Expected outcomes**

1. To increase the diagnostic rate of LGMD and CM allowing a faster and more accurate detection of point mutations using NGS methodology in suspect LGMD and CM patients.
2. To contribute to data collections on a national and international basis.
3. To define the therapeutic potential of targeted modulation of eATP/purinoceptors axis in mouse models of different muscular dystrophies and -to assess the potential of immunological and redox signatures as biomarkers/new outcome measures and identification of their mutual correlation in different muscular dystrophies.

**Significance and innovation**

1. NGS is an extremely versatile and useful fast tool in diagnostic medicine.
2. The long term natural history of patients and the creation of dedicated registries will allow to better follow the patients from a clinical point of view and to facilitate trial design and the identification of patients to be included in clinical trials.
3. The expected results will expand the translational potential of purinoceptors inhibition as a therapeutic strategy for muscular dystrophies, corroborating the interest for drugs targeting inflammation. The identification of peripheral immune/redox biomarkers could be employed as new outcome measures.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Development of etiopathogenetic and diagnostic pathways and of new translational therapeutic strategies in child's muscular pathologies will provide precise genetic counselling and effective social and health assistance therefore improving the patient care and increasing the scientific knowledge of these disorders.

---

**Publications**

- 1) Al-Khalidi R, Panicucci C, Cox P, Chira N, Róg J, Young CNJ, McGeehan RE, Ambati K, Ambati J, Zabłocki K, Gazzo E, Arkle S, Bruno Claudio, Górecki DC. Zidovudine ameliorates pathology in the mouse model of Duchenne muscular dystrophy via P2RX7 purinoceptor antagonism. *Acta Neuropathologica Communications* 2018; 6: 27. [IF: 5.414; IF Ministeriale: 3.6].
- 2) Astrea G, Romano A, Angelini C, Antozzi CG, Barresi R, Battini R, Battisti C, Bertini E, Bruno Claudio, Cassandrini D, Fanin M, Fattori F, Fiorillo Chiara, Guerrini R, Maggi L, Mercuri E, Morani F, Mora M, Moro F, Pezzini I, Picillo E, Pinelli M, Politano L, Rubegni A, Sanseverino W, Savarese M, Striano Pasquale, Torella A, Trevisan CP, Trovato R, Zaraieva I, Muntoni F, Nigro V, D'Amico A, Santorelli FM; Italian CMD Network. Broad phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in GMPPB-related dystroglycanopathies: an Italian cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13: 170. [IF: 3.607; IF Ministeriale: 3.2].
- 3) Fattori F, Fiorillo Chiara, Rodolico C, Tasca G, Verardo M, Bellacchio E, Pizzi S, Ciolfi A, Fagiolari G, Lupica A, Broda P, Pedemonte Marina, Moggio M, Bruno Claudio, Tartaglia M, Bertini E, D'Amico A. Expanding the histopathological spectrum of CFL2-related myopathies. *CLINICAL GENETICS* 2018; 93: 1234-1239. [IF: 3.512; IF Ministeriale: 4].
- 4) Fiorillo Chiara, D'Apice MR, Trucco F, Murdocca M, Spitalieri P, Assereto Stefania, Baratto S, Morcaldi G, Minetti C, Sangiuolo F, Novelli G. Characterization of MDPL

- Fibroblasts Carrying the Recurrent p.Ser605del Mutation in POLD1 Gene. DNA AND CELL BIOLOGY 2018; doi: 10.1089/dna.2018.4335. [IF: 2.634; IF Ministeriale: 4].
- 5) Giugliano T, Savarese M, Garofalo A, Picillo E, Fiorillo Chiara, D'Amico A, Maggi L, Ruggiero L, Vercelli L, Magri F, Fattori F, Torella A, Ergoli M, Rubegni A, Fanin M, Musumeci O, Blecker J, Peverelli L, Moggio M, Mercuri E, Toscano A, Mora M, Santoro L, Mongini T, Bertini E, Bruno Claudio, Minetti Carlo, Comi GP, Santorelli FM, Angelini C, Politano L, Piluso G, Nigro V. Copy Number Variants Account for a Tiny Fraction of Undiagnosed Myopathic Patients. Genes 2018; 9: E524. [IF: 3.191; IF Ministeriale: 4].
  - 6) Meraviglia V, Benzoni P, Landi S, Murano C, Langione M, Motta BM, Baratto Serena, Silipigni R, Di Segni M, Pramstaller PP, DiFrancesco D, Gazzero E, Barbuti A, Rossini A. Generation of human induced pluripotent stem cells (EURACi001-A, EURACi002-A, EURACi003-A) from peripheral blood mononuclear cells of three patients carrying mutations in the CAV3 gene. Stem Cell Research 2018; 27: 25-29. [IF: 3.902; IF Ministeriale: 3.6].
  - 7) Pane M, Coratti G, Brogna C, Mazzone ES, Mayhew A, Fanelli L, Messina S, D'Amico A, Catteruccia M, Scutifero M, Frosini S, Lanzillotta Valentina, Colia G, Cavallaro F, Rolle E, De Sanctis R, Forcina N, Petillo R, Barp A, Gardani A, Pini A, Monaco G, D'Angelo MG, Zanin R, Vita GL, Bruno Claudio, Mongini T, Ricci F, Pegoraro E, Bello L, Berardinelli A, Battini R, Sansone V, Albamonte E, Baranello G, Bertini E, Politano L, Sormani MP, Mercuri E. Upper limb function in Duchenne muscular dystrophy: 24 month longitudinal data. PLoS One 2018; 13: e0199223. [IF: 2.766; IF Ministeriale: 4.8].
  - 8) Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno Claudio, Catteruccia M, Sframeli M, Albamonte E, Pedemonte Marina, D'Amico A, Brigati G, de Sanctis R, Coratti G, Lucibello S, Bertini E, Vita G, Danilo Tiziano F, Mercuri E; Italian EAP Working Group. An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. NEUROLOGY 2018; 92: e696-e703. [IF: 8.055; IF Ministeriale: 3.6].
  - 9) Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno Claudio, Catteruccia M, Sframeli M, Albamonte E, Pedemonte Marina, D'Amico A, Brigati G, de Sanctis R, Coratti G, Lucibello S, Bertini E, Vita G, Tiziano FD, Mercuri E; Italian EAP working group. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. NEUROMUSCULAR DISORDERS 2018; 28: 582-585. [IF: 2.487; IF Ministeriale: 1.2].
  - 10) Papa R, Fiorillo Chiara, Malattia Clara, Minoia Francesca, Caorsi R, Assereto Stefania, Iacomino Michele, Savarese M, Nigro V, Bruno Claudio, Minetti Carlo, Picco Paolo. Inflammatory myopathy in a patient with collagen VI mutations. SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 2018; 47: 166-167. [IF: 3.021; IF Ministeriale: 1].
  - 11) Sansone VA, Pane M, Messina S, Bruno Claudio, D'Amico A, Albamonte E, Catteruccia M, Sframeli M, Pedemonte M, Vita G, Bertini E, Mercuri E; Italian ISMAc Group. A 5-center experience with intrathecal administration of nusinersen in SMA1 in Italy letter to the editor of european journal of pediatric neurology regarding the manuscript "single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1" written by Pechmann and colleagues". EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 2018; 22: 729-731. [IF: 2.362; IF Ministeriale: 2].

- 12) Savarese M, Maggi L, Vihola A, Jonson PH, Tasca G, Ruggiero L, Bello L, Magri F, Giugliano T, Torella A, Evilä A, Di Fruscio G, Vanakker O, Gibertini S, Vercelli L, Ruggieri A, Antozzi C, Luque H, Janssens S, Pasanisi MB, Fiorillo Chiara, Raimondi M, Ergoli M, Politano L, Bruno Claudio, Rubegni A, Pane M, Santorelli FM, Minetti Carlo, Angelini C, De Bleecker J, Moggio M, Mongini T, Comi GP, Santoro L, Mercuri E, Pegoraro E, Mora M, Hackman P, Udd B, Nigro V. Interpreting Genetic Variants in Titin in Patients with Muscle Disorders. *JAMA Neurology* 2018; 75: 557-565. [IF: 11.46; IF Ministeriale: 11.46].
- 13) Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, Bruno C, Comi GP, Di Fruscio G, Piluso G, Di Iorio G, Ergoli M, Esposito G, Fanin M, Farina O, Fiorillo Chiara, Garofalo A, Giugliano T, Magri F, Minetti Carlo, Moggio M, Passamano L, Pegoraro E, Picillo E, Sampaolo S, Santorelli FM, Semplicini C, Udd B, Toscano A, Politano L, Nigro V. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *NEUROMUSCULAR DISORDERS* 2018; 28: 586-591. [IF: 2.487; IF Ministeriale: 2].
- 14) Severino Mariasavina, Lualdi Susanna, Fiorillo Chiara, Striano Pasquale, De Toni T, Peluso S, De Michele G, Rossi Andrea, Filocamo Mirella, Bruno Claudio. Unusual white matter involvement in EAST syndrome associated with novel KCNJ10 mutations. *JOURNAL OF NEUROLOGY* 2018; 265: 1419-1425. [IF: 3.783; IF Ministeriale: 6].
- 15) Tasca G, Monforte M, Díaz-Manera J, Brisca Giacomo, Semplicini C, D'Amico A, Fattori F, Pichiecchio A, Berardinelli A, Maggi L, Maccagnano E, Løkken N, Marini-Bettolo C, Munell F, Sanchez A, Alshaikh N, Voermans NC, Dastgir J, Vlodayets D, Haberlová J, Magnano G, Walter MC, Quijano-Roy S, Carlier RY, van Engelen BGM, Vissing J, Straub V, Bönnemann CG, Mercuri E, Muntoni F, Pegoraro E, Bertini E, Udd B, Ricci E, Bruno Claudio. MRI in sarcoglycanopathies: a large international cohort study. *JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY* 2018; 89: 72-77. [IF: 7.144; IF Ministeriale: 6].
- 16) The Brainstorm Consortium (Trucco Federica, Pedemonte Marina, Fiorillo Chiara, Tan HL, Carlucci A, Brisca Giacomo, Bruno Claudio, Minetti Carlo.) Detection of early nocturnal hypoventilation in neuromuscular disorders. *JOURNAL OF INTERNATIONAL MEDICAL RESEARCH* 2018; 46: 1153-1161. [IF: 1.023; IF Ministeriale: 1].
- 17) Traverso M, Assereto Stefania, Baratto Serena, Iacomino M, Pedemonte Marina, Diana Maria Cristina, Ferretti M, Broda Paolo, Minetti Carlo, Gazzero E, Madia Francesca, Bruno Claudio, Zara Federico, Fiorillo Chiara. Clinical and molecular consequences of exon 78 deletion in DMD gene. *JOURNAL OF HUMAN GENETICS* 2018; 63: 761. [IF: 2.942; IF Ministeriale: 4].

## Schedule of research activities to be carried out in 2019

*“Approaches for the treatment of patients with cystic fibrosis with rare mutations”*

### Description

The effect of single compounds or combination of compounds on nasal epithelia will be tested by means of electrophysiological techniques based on short-circuit current recordings, routinely performed in the laboratory of the Medical Genetics unit within the framework of different CFTR-focused research projects.

### Internal Collaborations

U.O.C. Genetica Medica

### Tasks to reach the specific aims

Epithelial cells will be obtained by nasal brushing, which is routinely used as a diagnostic tool in the Gaslini CF center and is performed following standardized medical procedures. Epithelial cells will be expanded using a well-established protocol based on the use of the SMAD inhibitors. The effect of single compounds or combination of compounds on nasal epithelia will be tested by means of electrophysiological techniques based on short-circuit current recordings, routinely performed in the UOC Genetica Medica laboratory in the frame of different CFTR-focused research projects.

### Background

Cystic fibrosis (CF) is one of the most frequent and severe genetic diseases. It is a multi-organ disease due to mutations that cause loss of function of CFTR, a plasma membrane anion channel.

Until now, there are only two drugs available (Kalydeco and Orkambi) developed to overcome the basic defect in CF patients with specific genotypes. However, many CF patients (approx. 30% in Italy) carry mutations not included in the ones for which CFTR-modulating drugs have been developed, defined as “orphan mutations”, having unknown sensitivity to CFTR modulators.

In addition, the increasing number of CFTR pharmacological modulators (correctors, potentiators) that are in preclinical/clinical development have urged the need for predictive *in vitro* models for testing CF therapies in a personalized approach. The most reliable model to predict efficacy of CF therapies remains the airway epithelium, however the availability of primary CF bronchial cells relies on patients undergoing lung transplant, which means that not all the genotypes are equally represented in *in vitro* primary cell models.

### Hypothesis and significance

By exploiting a novel protocol, we plan to study nasal epithelial cells from CF patients to establish their responsiveness to different pharmacological agents. There are two main reasons for carrying out this study. First, there are already approved drugs effective on specific CF mutations. However, in Italy many CF patients (about 30%) carry mutations with unknown sensitivity to these agents (thus not included in the ones for which CFTR-modulating drugs have been developed) hereafter defined as “orphan mutations”. Our study will assess responsiveness of patients to the different treatments, i.e. defining their “theratype”, with the aim of providing each patient with the best therapeutic option available. The second reason for our study is the increasing number of CFTR

pharmacological modulators that are in preclinical development or in clinical trials. Some of these molecules are being developed in our research center. It will be important to test if these molecules show a significant efficacy on rare mutations, particularly for those poorly responsive to approved drugs.

### **Specific aims**

**AIM 1: Characterization of the molecular mechanisms underlying CFTR loss of function caused by orphan mutations.** Our aim is to investigate the molecular mechanisms underlying the loss of function caused by mutations, by means of CFTR mRNA analysis and by using established functional and biochemical assays to study CFTR mutants in nasal epithelial cells.

**AIM 2: Evaluation of orphan mutations' responsiveness to available and novel CFTR modulators.** Our aim is to understand whether patients with poorly characterized mutations could benefit from treatment with known CFTR-modulating drugs. Patients' cells will be cultured and reprogrammed to generate nasal epithelia. By using electrophysiological techniques, we will then evaluate the response of patients' cells to known potentiators and correctors, either already approved or still under clinical or preclinical development. In this way, we will define their theratype, i.e. their responsiveness to specific CFTR modulators. The final aim is to understand whether pharmacological modulation can rescue defective CFTR function in patients' reprogrammed nasal cells.

### **Expected outcomes**

The expected results are the identification of the molecular mechanisms of mutations: as an example, the finding that a putative missense mutation causes an aberrant RNA splicing. The final outcome is to understand whether pharmacological modulation can rescue defective CFTR function in patients' reprogrammed nasal cells. In this way, we will define their theratype, i.e. their responsiveness to specific CFTR modulators. Novel modulators represent an opportunity for mutations with poor response to available drugs. We will assess if such molecules, by themselves or in combination, are more effective than VX-809 or VX-661 on patients with difficult-to-treat orphan mutations. The expected output is the identification of subclasses of mutations having particular sensitivity to the new correctors.

### **Significance and innovation**

The nasal epithelial model is becoming a very useful tool to test CFTR modulators in native epithelial cells. This model has two main attractive characteristics. First, cells can be isolated from patients using a simple procedure. Therefore, it is possible to obtain cells from any patient thus allowing the study of rare or unique types of mutations and genotypes. In contrast, bronchial epithelial cells, another relevant type of native cells, are usually obtained only after a lung transplant. Second, in comparison with other model, like the intestinal organoids, nasal epithelial cells display the proper cell background (airway epithelial) that has been described to influence pharmacological rescue of CFTR mutants.

The increasing availability of drugs targeting the basic defect in CF represents a great opportunity to CF clinicians. However, it is clear now that the choice of the most effective and adequate treatment for each patient needs to be supported by an adequate predictive test such as transepithelial chloride transport measurements in nasal epithelia from CF patients. This is also important given the high costs of treatment



with the novel drugs, which can be as high as hundreds of thousands of Euros per patient every year.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Not all CF mutations belonging to the same class respond equally to a single agent. Furthermore, many CF

patients have poorly characterized mutations, whose responsiveness to pharmacological treatment remains to be established. These factors indicate that a personalized approach needs to be strongly considered for the treatment of CF basic defect. At the same time, they highlight an unprecedented need for relevant, predictive models for testing of CF therapies. An approach as the one described in our study will help in the selection of the best drugs and definition of a personalized treatment for each CF patient including the ones with rare and yet uncharacterized mutations.

---

*“Partecipazione in internazionale RCT within the CTN of the European Society Cystic Fibrosis”*

### **Description**

The Centre has already participated in 10 RCT, 3 RCT are presently ongoing, 5 are going to start and will probably be carried out in the period 2018-2020.

### **Internal Collaborations**

U.O.C. Genetica Medica

### **External Collaborations**

European Cystic Fibrosis Society - Clinical Trial Network

### **Tasks to reach the specific aims**

#### **VX14-661-110**

Patients enrolled 6 - Patients presently followed 3

#### **VX17-445-102**

Patients enrolled 4 - Patients presently followed 4

#### **VX17-445-105**

See VX17-445-102 (rollover study)

#### **SPX-101-CF-201**

Patients enrolled 3 - Patients presently followed 3

#### **JBT101-CF-002**

Patients enrolled → enrollment not open yet

### **Background**

Preliminary phase II evidence of clinical efficacy (VX14-661-110, VX17-445-102, VX17-445-105, SPX-101-CF-201, JBT101-CF-002)

### **Hypothesis and significance**

**VX14-661-110, VX17-445-102, VX17-445-105 → Hypothesis.** Improvement of folding and gating activities of faulty CFTR protein. **Significance.** Similar mechanism treatments so far available provide limited results with several *non-responders*

**SPX-101-CF-201 → Hypothesis.** ENaC inhibition. **Significance.** Thickness of bronchial secretions in CF patients is a major contributor to disease pathogenesis. The compound contributes to making them more fluid and easier to expectorate.

**JBT101-CF-002 → Hypothesis.** Inflammation is a major drive of CF lung disease.  
**Significance.** There is a lack of efficacious anti inflammatory medicines in CF.

#### **Specific aims**

**VX14-661-110 →** Long-term safety and tolerability of VX-661 in combination with ivacaftor in subjects with CF, homozygous and heterozygous for the *F508del-CFTR* mutation

**VX14-661-102, VX17-445-105 →** Efficacy of Vx-445 in triple combination with Tezacaftor and Ivacaftor in subjects with CF who are heterozygous for *F508del* and F/MF subjects

**SPX-101-CF-201 →** Efficacy, safety and tolerability of SPX-101 in subjects with cystic fibrosis (CF)

**JBT101-CF-002 →** Efficacy, safety and tolerability of Lenabasum in subjects with cystic fibrosis (CF)

#### **Expected outcomes**

**VX14-661-110 →** Absolute change from baseline in ppFEV<sub>1</sub>, BMI and CFQ-R

**VX17-445-102, VX17-445-105 →** Absolute change from baseline in ppFEV<sub>1</sub> and CFQ-R

**SPX-101-CF-201 →** The change from baseline in ppFEV<sub>1</sub> at Week 4 (Day 29).

**JBT101-CF-002 →** Rate of PEx compared to Placebo

#### **Significance and innovation**

**VX14-661-110, VX17-445-102, VX17-445-105 →** Modulator study; Personalized medicine.

**SPX-101-CF-201 →** New approach to CF mucus through the ENaC channel.

**JBT101-CF-002 →** Modified cannabinoid to decrease inflammation in the CF lung.

#### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

These studies (phase II and III) are quite close to make the drug available for the patients.

---

*“Patient Engagement in Cystic Fibrosis: a cross-sectional multistakeholder study”*

#### **Objective(s)**

Primary objective of this study is investigating the engagement of patients affected by Cystic Fibrosis and studying caregivers' engagement in patients ranging from 14 to 17 years old. Furthermore, we intend to study clinicians' involvement towards healthcare system and related to doctor-patient relation. The study aims to achieve models that illustrate relationships among patient, caregiver and doctor engagement, and to study factors related to different psychosocial variables, potential predictors of the engagement.

#### **Description**

It is proposed a cross-sectional quantitative and qualitative study of psychosocial scope relating to subjective perceptions and disease experiences.

More specifically, there are two subsequent phases respectively of quantitative and qualitative research.

First phase (quantitative) aims to obtain patient, caregiver and doctor engagement levels and to measure the other variables implicated in this process.

Secondly, qualitative phase, has the objective to explore in-depth the lived experiences of patients and caregivers. This is a subsample selected inside the sample that has participated to quantitative phase.

---

In conclusion of our study and in relation to data obtained, we will believe to obtain relevant information that allow to evaluate good clinical practices related to the engagement. Finally, we wish to define possible clinical guidelines to sustain the engagement for the treatment of Cystic Fibrosis.

**Internal collaborations**

Rosaria Casciaro, MD, Riccardo Ciprandi, PsyD, Rita Pescini, PsyD, Carlo Castellani, MD, Federico Cresta, MD, Silvia Garuti, MD, Federica Favilli, MD.  
IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.S.D. Centro Fibrosi Cistica.

**External collaborations**

Guendalina Graffigna, Full Professor, Serena Barello, Assistant Professor, Lorenzo Palamenghi, PhD.  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento di Psicologia, EngageMinds Hub Center.

**Tasks to reach the specific aims**

First phase (quantitative) is addressed to patients, caregivers and clinicians. For subjects that decide to participate in this study, we administrate paper questionnaires and informed consents. There are questionnaires specified to patients, caregivers and clinicians. Informed consents are different for adult patients, for caregivers, and also there is the assent for minor patients. Questionnaires are “ad hoc” drawn up and composed of many validated scales.

Collected data through questionnaires are included in electronic database and are analyzed using SPSS software (Statistical Package for Social Science). This allows to conduct descriptive statistical analysis and multivariate statistical analysis aimed to:

- analyzing relations among variables (Pearson’s r, chi-square, ANOVA, test-t, multiple linear regression);
- achieving models about these relations (structural equations models).

For the qualitative phase, data are collected through administration of in-depth interviews conducted by a researcher psychologist adequately trained to methods and techniques of qualitative research.

Data processing is conducted through Interpretative and Phenomenological Approach (IPA method). This kind of analysis is based on study of lived and experiences in-depth, and is particularly suitable for this kind of research.

**Background**

In the current healthcare systems increasingly acknowledge the relevance and the priority to establish an effective partnership with patients to optimize the therapeutic success and outcomes. Providing a starring role to patients in the decision making relating to possible therapeutic options has been demonstrated to improve patients’ adherence to medical prescriptions and alliance with healthcare team (Forbat et al., 2009). Furthermore, thanks to the spread of the Internet and new technologies, patients are currently more and more informed and eager for participating to a shared decision making process about their health management (Graffigna et al., 2013; Barello et al., 2014; Sarasohn-Kahn, 2013). Alongside, many studies are demonstrating the key role of informal caregivers to sustain patient’s active role in the therapeutic process. When caregivers take an effective role in the healthcare team and become aware about their role value, also contribute to increase therapeutic success potentialities (Bernabeo &

Holmboe, 2013). Furthermore, thanks to all these edges, many studies suggest that can be reached not only better outcomes related to patients' health, but also cost reductions and waste decreasing for healthcare resources. Actually patient engagement can limit hospitalisations, demands for first aid and less need to contact clinicians constantly (Gruman et al., 2010; Hibbard and Cunningham, 2008; Zuckerman et al., 2013).

### **Hypothesis and significance**

Hypothesis that is proposed to verify are the following:

- Self-efficacy perceived by patients has an effect on patient engagement.
- Perceived uncertainty by patients has an effect on patient engagement.
- Health literacy has an effect on patient engagement.
- Doctor-patient relation has an effect on patient engagement.
- Anxiety and depression affect patient engagement.
- Patient engagement has an effect on medication adherence.
- Patient engagement has an effect on quality of life.
- Patient engagement plays the mediator role among antecedents (perceived self-efficacy, perceived uncertainty, health literacy, doctor-patient relation, anxiety and depression), primary outcome (medication adherence) and secondary outcome (quality of life).

With regard to Caregiver engagement there are some hypothesis to verify:

- Perceived self-efficacy by parents has an effect on caregiver engagement.
- Perceived uncertainty by parents has an effect on caregiver engagement.
- Parent's health literacy has an effect on caregiver engagement.
- Doctor-parents relation has an effect on caregiver engagement.
- Anxiety and depression have an effect on caregiver engagement.
- Caregiver engagement has an effect on burden, experienced by parents relating to child's disease management.
- Caregiver burden has an effect on parents' quality of life.
- Anxiety and depression have an effect on Caregiver burden.
- Caregiver engagement plays the mediator role among antecedents (perceived self-efficacy, perceived uncertainty, health literacy, doctor-parents relation, anxiety and depression), primary outcome (caregiver burden) and secondary outcome (quality of life).

Relative to Health professionals' Work Engagement there are following hypothesis to verify:

- Doctor work engagement has an effect on patient engagement.
- Doctor work engagement has an effect on caregiver engagement.
- Doctor work engagement has an effect on some important factors implicated in the treatment: doctor-patient relation, medication adherence, health literacy.

### **Specific aims**

Research plan aims to answer following objectives

- Achieving models about relations among Patient Engagement, quality of doctor-patient relation, medical adherence, health literacy, sense of self-efficacy about

treatment management, anxiety and depression, psychological and physical quality of life, feelings of uncertainty about disease management.

- Achieving models about relations among Caregiver Engagement, quality of doctor-parents relation, medical adherence, health literacy, self-efficacy towards caregiver's role, caregiver burden, anxiety and depression, psychological and physical quality of life, feelings of uncertainty about disease management.
- Achieving models about relation between Patient and Caregiver Engagement in parent-child couples (for patients 14 to 17 of age).
- Achieving models about relations among Health professionals' Work Engagement, Patient Engagement and Caregiver Engagement.

### **Expected outcomes**

Based on results obtained until now, we believe meaningful data related to low medical adherence in 55% of the sample. What we expect to emerge is the confirmation of a low adherence, especially in patients with a substantial medical prescription: acting on this aspect can improve care quality and a real actualization of therapeutic treatment expected.

Furthermore we expect that a relevant relation will emerge among patient, caregiver and doctor engagement: this result could suggest that psychological variables, investigated in the study, have an impact for all the care system. According to this aspect, and through an integration between quantitative and qualitative phases, we wish to define possible clinical guidelines that support engagement in the therapeutic programs for treatment of Cystic Fibrosis.

### **Significance and innovation**

Even though there is literature agreement about the value of engaging actively patients and caregivers in care management, there are very few studies linking patient engagement with caregiver engagement as well as data concerning its variability in relation to psychological factors, in particular in the context of Cystic Fibrosis. Furthermore, we will consider the doctor's point of view as clinicians play a crucial role in the process of engagement, about an effective communication with patients and caregivers, and also for establishing partnership with them in the decision making. These aspects may significantly affect disease management and planning of therapeutic programs.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Investigating psychological factors linked to health-related aspects has a value for a good clinical practice and for managing this chronic disease, that compromises patient's and also caregiver's quality of life. Patient engagement can limit hospitalisations, demands for first aid and less need to contact clinicians constantly (Gruman et al., 2010; Hibbard and Cunningham, 2008; Zuckerman et al., 2013).

Finally, our study may allow to develop clinical guidelines to sustain the engagement in the treatment of Cystic Fibrosis.

---

*“Multiomic approach for the identification of new leukocytes biomarkers directly related to a restored CFTR activity following ex vivo treatment with VX770”*

**Objective(s)**

To identify proteomic/metabolomic changes as a direct consequence of a restored CFTR activity, by combining together HS-YFP fluorescence assay of CFTR activity with proteomic and metabolomic analysis on CF leukocytes before and after ex vivo treatment with VX770.

**Description**

We plan to assay CFTR activity on leukocytes of 15-20 CF patients carrying III gating mutations and non-gating mutations with residual functioning CFTR, before and after ex vivo treatment with VX770, in order to correlate the CFTR functional recovery with protein and metabolite changes identified by a subsequent proteomic and metabolomic analysis (0-24 months).

- a. HS-YFP assay on leukocytes.
- b. Proteomic analysis on PBMC and monocytes with liquid chromatography – mass spectrometry (LC-MS).
- c. Metabolomics analysis on PBMC and monocytes with gas-chromatography – mass spectrometry (GC-MS).

**External collaborations**

Dr.ssa Avena Monica, Department of Experimental Medicine, Biochemistry Section, University of Genoa; Prof. Emilio Marengo, Department of Sciences and Technological Innovation, University of Piemonte Orientale

**Tasks to reach the specific aims**

Task 1: To assay CFTR channel activity by HS-YFP test in PBMC and monocytes with different CFTR genotypes (control non CF vs CF). Thus, we expect to identify in CF samples, proteins altered as a direct consequence of the defective CFTR.

Task 2: To study the ex vivo effects of the CFTR potentiator VX770 on PBMC and monocytes isolated from patients carrying class III gating mutations and non-gating mutation with residual functioning CFTR. To this purpose, we plan to perform HS-YFP test on PBMC and monocytes before and after treatment with VX770. We expect to identify proteins altered as a direct consequence of restored CFTR activity. By comparing the different proteomic profiles obtained from samples responding and non-responding to VX770, we will be able to identify modulated proteins as well as the main pathways and functions related to the restored CFTR activity.

Task3: To perform metabolomics analysis in those samples in which the restored CFTR activity corresponds to proteomic profiles that reveal significant leukocytes protein changes. Thus, we aim to identify new potential biomarkers (proteins and/or metabolites) to predict and monitoring the efficacy of the therapy.

**Background**

Leukocytes are recognized in the scientific literature as key components of the pathogenetic events associated to cystic fibrosis. Thus, leukocytes are good cellular models to investigate the CFTR function in individual patients as these type of cells are easy to collect with a good compliance of the donor. We previously set up a method to measure CFTR activity in leukocytes (HS-YFP test) able to detect differential iodine transport between WT and CF leukocytes and to monitor the effect of ivacaftor on

defective CFTR of CF patients carrying class III gating mutations. However, the in-depth biochemical changes and the cellular mechanisms involved are still unknown.

### **Hypothesis and significance**

To identify proteomic/metabolomic changes as a direct consequence of a restored CFTR activity, by combining together HS-YFP fluorescence assay of CFTR activity with proteomic and metabolomic analysis on CF leukocytes before and after ex vivo treatment with VX770.

### **Specific aims**

Aim 1: Improvement of the HS-YFP fluorescence assay of CFTR activity in leukocytes using proteomics and metabolomics techniques in order to identify protein changes as a direct consequence of a restored CFTR activity.

Aim 2: Ex vivo assay of CFTR function in PBMC and monocytes isolated from patients carrying class III gating mutations and non-gating mutations with residual functioning CFTR before and after cell treatment with VX770. The cells will be treated with 5-50  $\mu$ M VX770 in vitro for 12-24 hours. Afterwards CFTR activity will be recorded by HSYFP assay and alterations in proteomic and metabolomic profile will be analysed.

### **Expected outcomes**

The integration of HS-YFP test, proteomics and metabolomics results will provide new insights in the mechanism of action of VX770 treatment as well as in CFTR biology.

We expect to identify new biomarkers reflecting the modifications in leukocyte protein pattern as a direct consequence of a restored ex vivo CFTR activity after VX770 cells treatment.

### **Significance and innovation**

Although the HS-YFP fluorescence assay of CFTR activity could represent a valuable aid in monitoring the efficacy of CFTR therapies in individual patients, this procedure cannot be still standardized also because this procedure cannot reveal any information about leukocytes functions. In this context, to unravel new proteins and metabolites involved in leukocytes functions and also directly related to the CFTR activity, we wish to take advantage of a proteomic and metabolomic approach. Specifically, we will analyse the proteomic/metabolomic profile of leukocytes before and after ex vivo treatment with VX770. We will use especially monocytes, selected among the different leukocyte types to ensure the availability of a homogeneous cell population responsive to the drug. The analysis will be used to correlate biochemical, molecular and pathway changes to CFTR activity.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

In case of successful experimental results, we could easily perform these analyses directly on leukocytes from the same CF patients submitted to Ivacaftor therapy at the Regional CF Center of IRCCS G. Gaslini. Actually, the identification of biochemical markers associated with drug response in a readily available source of primary cells, could be used for the evaluation/prediction of the efficacy of new therapies targeting the defect of Cl<sup>-</sup> transport in cystic fibrosis.

---

## Publications

- 1) Castellani Carlo, Boner AL. Aquagenic wrinkling and cystic fibrosis carriership: A dubious relationship. *European Journal of Internal Medicine* 2018; 57: e43. [IF: 3.282; IF Ministeriale: 3].
- 2) Delfino E, Fucile C, Del Bono V, Marchese A, Marini V, Coppo E, Casciaro Rosaria, Minicucci Laura, Giacobbe DR, Martelli A, Viscoli C, Mattioli F. Pharmacokinetics of high-dose extended-infusion meropenem during pulmonary exacerbation in adult cystic fibrosis patients: a case series. *New Microbiologica* 2018; 41: 47-51. [IF: 1.412; IF Ministeriale: 0.8].



---

**U.O.S.D. Centro Allergologia**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Evaluation of the patient with chronic respiratory disease: pneumology, allergology, and comorbidities (airway anomalies, “difficult to treat asthma”, respiratory infections, allergies, GER) and asthma control”*

**Internal Collaborations**

U.O.S.D. Epidemiologia e Biostatistica

**External Collaborations**

Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano, Policlinico Ospedale San Martino, Genova, Ospedale Niguarda, Milano, Il Università degli Studi di Napoli, Università degli Studi di Padova, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, S.C. Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Policlinico Umberto 1, Università Sapienza, Roma, P.O.C. SS. Annunziata, Istituti Ospedalieri Bergamaschi Policlinico San Pietro, Università "Magna Graecia" di Catanzaro, Azienda ospedaliero-universitaria di Parma, Università di Parma, Policlinico Tor Vergata, AOU Consorziale "Policlinico- Giovanni XXIII" - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

**Tasks to reach the specific aims**

To develop a CRF using ACCESS to limit the wrong data entry and to collect the data easier and to improve asthma phenotyping and endotyping through validated asthma questionnaires and scales and pulmonary function parameters.

**Background**

Bronchial asthma is classified according to the severity of symptoms, functional impairment and degree of control. Severe asthma affects a relatively low proportion of pediatric subjects (around 10%), but absorbs over 50% of the financial resources of the global asthma cost, as well as having important social individual relapses. Despite the continuous advances in the pharmacological field and the increasingly in-depth knowledge and indications proposed by the Guidelines, a high proportion of subjects has still uncontrolled asthma.

**Hypothesis and significance**

It is necessary both in terms of costs and of individual advantages to characterize correctly the "phenotype" of each asthmatic subject in order to define a priori the most effective treatment. For this reason, there is a growing need to identify those "personalized therapies", in the field of "precision medicine", which can allow adequate control of asthma and prevent asthma exacerbations.

**Specific aims**

The present project is aimed to make a picture of the pediatric reality in tertiary level centers located throughout the Country and aimed at defining the impact of asthma and the degree of its control in real life, analyzing favouring factors such as comorbidities, respiratory allergies and controller therapies.

Asthmatic patients aged between 5 and 17 years will be enrolled in this multicentre, observational and prospective real life study (Studio ControLAsma).

**Expected outcomes**

We expect to find that asthma control is not completely reached, as suggested by International data, not recently investigated in Italy.

We also expect that adolescents might reach asthma control hardly, as compared to younger children. We suppose to find a different perception of asthma control between the clinician, the patient and their parents.

**Significance and innovation**

As far as we know it is the first study aimed to evaluate asthma control both by the clinician point of view and by the patient/parents point of view. This study will give a picture of the management of asthma and of the asthma control degree across Italy.

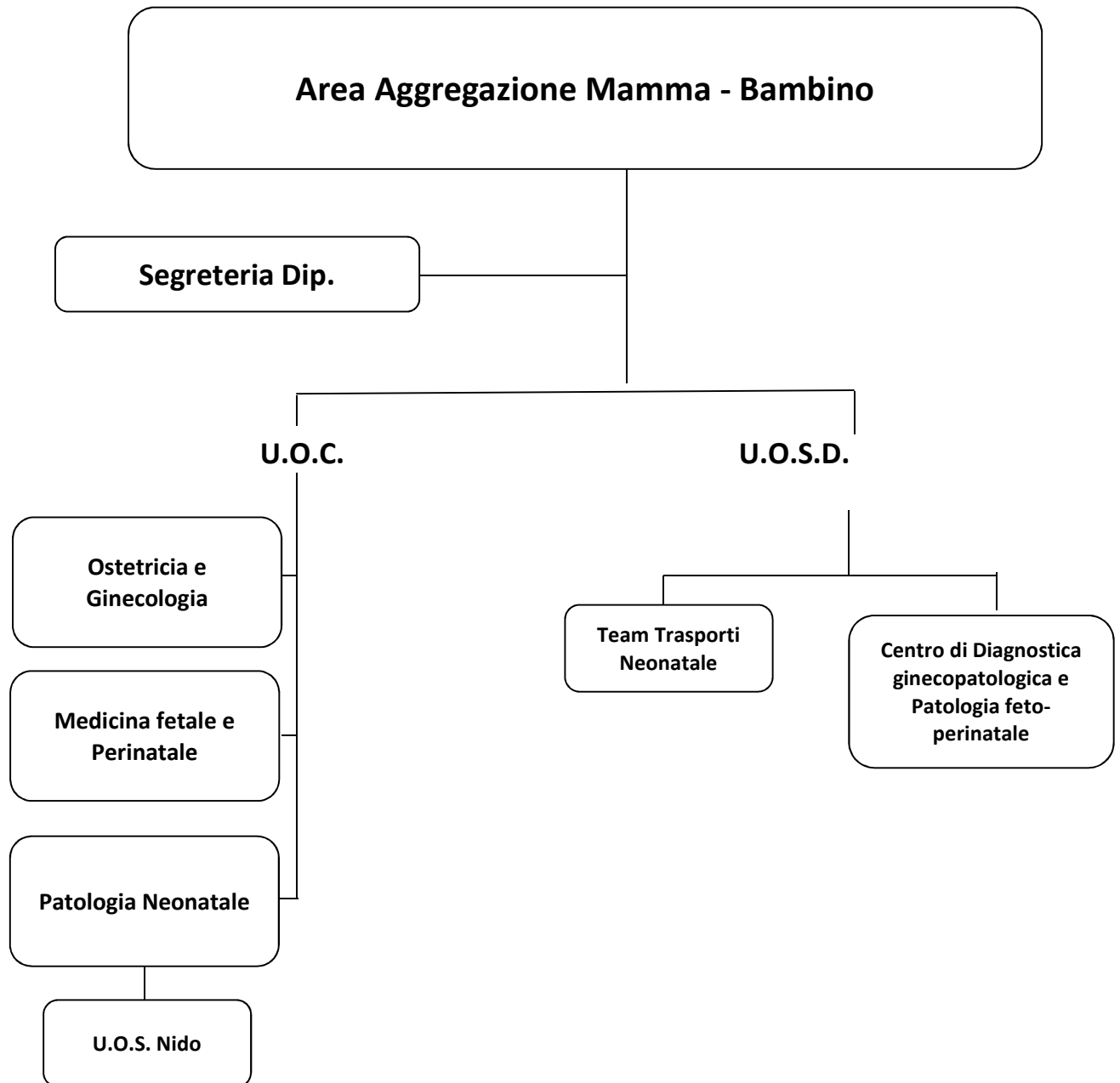
**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

A better and more precise characterization of the "phenotype" of each asthmatic subject will result in the definition of the most effective treatment of the asthmatic patient. A more personalized therapy can allow an adequate control of asthma and prevention of asthma exacerbations with a reduction of both direct and indirect costs (school attendance, parental absences, impaired quality of life and evolution towards chronicity) also for SSN.

**Publications**

- 1) Ciprandi G, Incorvaia C, Tosca Maria Angela; Italian Study Group on Mite Allergy. The behavior of Italian allergists in prescribing allergen immunotherapy for house dust mites allergy. *Immunotherapy* 2018; 10: 1343-1348. [IF: 3.461; IF Ministeriale: 3.2].
- 2) Ciprandi G, Silvestri Michela, Tosca M Angela. A combination visual analog scale as an integrated outcome for assessing the perception of allergen immunotherapy effectiveness in clinical practice. *ANNALS OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY* 2018; 121: 504-506. [IF: 3.263; IF Ministeriale: 2].
- 3) Cipriani F, Mastroianni C, Tripodi S, Ricci G, Perna S, Panetta V, Asero R, Dondi A, Bianchi A, Maiello N, Miraglia Del Giudice M, Frediani T, Macrì F, Lucarelli S, Dello Iacono I, Patria MF, Varin E, Peroni D, Chini L, Moschese V, Bernardini R, Pingitore G, Pelosi U, Tosca Maria Angela, Paravati F, Sfika I, Businco ADR, Povesi Dascola C, Comberiati P, Frediani S, Lambiase C, Verga MC, Faggian D, Plebani M, Calvani M, Caffarelli C, Matricardi PM; Italian Pediatric Allergy Network (I-PAN). Diagnostic relevance of IgE sensitization profiles to eight recombinant *Phleum pratense* molecules. *ALLERGY* 2018; 73: 673-682. [IF: 6.048; IF Ministeriale: 1.8].
- 4) Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca Maria Angela, Marseglia GL, Ciprandi G. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology* 2018; 31: 44-55. [IF: 0.533; IF Ministeriale: 0.6].
- 5) Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca Maria Angela, Marseglia GL, Ciprandi G. New approaches for identifying and testing potential new anti-asthma agents. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2018; 13: 51-63. [IF: 4.692; IF Ministeriale: 3.6].
- 6) Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Tosca Maria Angela, De Filippo M, Marseglia G, Ciprandi G. Biomarkers of immunotherapy response in patients with allergic rhinitis. *Expert Review of Clinical Immunology* 2018; 14: 657-663. [IF: 3.436; IF Ministeriale: 2.4].

- 7) Romantsik O, Tosca Maria Angela, Zappettini S, Calevo Maria Grazia. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2018; 20(4):CD010638. [IF: 6.754; IF Ministeriale: 6].
- 8) Simonini Alessandro, Brogi E, Gily B, Tosca Maria Angela, Barbieri Claudia, Antonini Francesca, Del Zotto Genny. Anaphylactic Shock during Pediatric Anesthesia: An Unexpected Reaction to Sevoflurane. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6: 236. [IF: 2.335; IF Ministeriale: 4].
- 9) Tosca Maria A, Licari A, Olcese Roberta, Marseglia G, Sacco Oliviero, Ciprandi G. Immunotherapy and Asthma in Children. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6: 231. [IF: 2.335; IF Ministeriale: 4].



**U.O.C. Medicina fetale e Perinatale**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Normal and abnormal fetal brain development”*

**Objective(s)**

To evaluate development of the brain from the embryo to the 3<sup>rd</sup> trimester fetus, in normal fetuses and in those with central nervous system malformations and acquired lesions, using transvaginal three-dimensional ultrasound and MRI.

**Description**

Three-dimensional transvaginal high-resolution ultrasound and MRI will be used to assess normal and abnormal brain anatomy in fetuses referred to our Unit for routine obstetric care (controls) and management of Central Nervous System malformations and acquired lesions (cases).

**Internal collaborations**

- Neuroradiology Unit: Dr.A Rossi
- Fetopathology Unit: Prof.E.Fulcheri
- Neonatology Unit: Dr.L.Ramenghi

**External collaborations**

OB-GYN Ultrasound Unit, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

**Background**

The Central Nervous System (CNS) is the only organ that undergoes dramatic developmental changes throughout gestation. At the same time, the prognosis of CNS malformations is difficult to predict in several types of brain malformations.

**Hypothesis and significance**

The high resolution assessment of the CNS during pregnancy through transvaginal three-dimensional ultrasound (Neurosonography) and MRI may yield important diagnostic and prognostic results if applied to understand 1) normal brain development, and 2) abnormal brain development. The serial assessment of most severe and rare CNS malformations may be useful to understand mid- and long-term prognosis

**Specific aims**

To assess the normal and abnormal fetal CNS through transvaginal three-dimensional neurosonography and MRI. To assess in details various classes of CNS malformations and to identify possible fetal prognostic indicators.

**Expected outcomes**

To identify sonographic and MRI findings that may play a significant prognostic role in CNS malformations and acquired lesions.

**Significance and innovation**

Expert assessment of the fetal brain is still carried out mainly with a transabdominal approach, which limits significantly the resolution and, consequently, the diagnostic capability of ultrasound. Using the transvaginal approach coupled with three-dimensional ultrasound increases dramatically the resolution and the multiplanar correlation analysis. The results obtained with this technique will be compared and

evaluated vs fetal MRI, in order to define whether the costs for the diagnosis of CNS malformations may be reduced for the NHS, by replacing the costly MR with a cheaper option represented by expert ultrasound. The possibility to have internal high quality controls of the cases (both postnatal MRI and postmortem MRI and necropsy) increases the robustness of the final statistical assessment.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The results obtained with this project will define whether the costs for the diagnosis of CNS malformations may be reduced for the NHS, by replacing the costly MR with a cheaper option represented by expert ultrasound. The possibility to have internal high quality controls of the cases (both postnatal MRI and postmortem MRI and necropsy) increases the robustness of the final statistical assessment. In addition, fetuses with major brain pathologies born in our institution are followed up by a multidisciplinary team. Having the possibility to reassess retrospectively the same CNS lesion from the fetus to the neonate may have a major impact in discovering new signs/tools to predict neurodevelopmental delay in affected individuals from the prenatal period, implementing a fetal precision medicine.

---

*“Deep learning and neural network assessment of fetal normal and abnormal brain and cardiac development”*

### **Objective(s)**

To assess whether the use of deep learning techniques and neural networks may be of advantage in the assessment of a series of brain and heart malformation in the fetus.

### **Description**

Three-dimensional transvaginal high-resolution volume dataset of the brain and four-dimensional high-resolution volume datasets of the heart (STIC) will be acquired and stored in a set of normal fetuses to be used as controls and in various subsets of fetuses with known brain and cardiac malformations. The project has the objective to evaluate whether high computational capacities may support the diagnosis performed by the clinician in the characterization and prognostic assessment of a selected series of fetal brain and heart malformations

### **External collaborations**

- IIT – BiomedicalRobotics Lab: Dr.Leonardo Demattos
- IIT – Cognition, Motion and neuroscience Lab: Prof Cristina Becchio

### **Background**

Brain and cardiac malformations are challenging to assess in the fetus. For some anomalies, the differential diagnosis and the prognostic assessment is still suboptimal.

### **Hypothesis and significance**

The hypothesis of this research is that the use of deep learning technique and neural network may contribute significantly to increase the diagnostic and prognostic capability of imaging techniques (ultrasound) in the fetus with a series of brain and cardiac malformations.

### **Specific aims**

To identify target anatomical structure to train and test the deep learning/neural networks in order to identify diagnostic criteria and/or cutoffs not evident at human evaluation/eye.

**Expected outcomes**

To identify target anatomical structure to train and test the deep learning /neural networks in order to identify diagnostic criteria and/or cutoffs not evident at human evaluation/eye. Once identified, these diagnostic and prognostic indicators may be used in clinical practice to support the diagnosis of congenital fetal malformations.

**Significance and innovation**

Expert assessment of fetal malformations relies on clinical interpretation of signs obtained through imaging technique, which in pregnancy is ultrasound. The computational analysis of ultrasound images is an arena which is being developed in these last months. The possibility to analyse with expert computational methods a significant database of fetal brain and cardiac malformations is certainly an innovative approach which may yield important diagnostic and prognostic results.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The results obtained with this project will allow to define new signs and cutoffs that will help the expert to finetune the prenatal diagnostic and prognostic assessment of fetal congenital malformations.

---

**Publications**

- 1) Birnbaum R, Parodi Stefano, Donarini Gloria, Meccariello G, Fulcheri Ezio, Paladini D. The third ventricle of the human fetal brain: Normative data and pathologic correlation. A 3D transvaginal neurosonography study. *PRENATAL DIAGNOSIS* 2018; 38: 664-672. [IF: 2.779; IF Ministeriale: 4].
- 2) Paladini Dario, Pistorio Angela, Wu LH, Meccariello G, Lei T, Tuo Giulia, Donarini G, Marasini Maurizio, Xie HN. Prenatal diagnosis of total and partial anomalous pulmonary venous connection: multicenter cohort study and meta-analysis. *ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 2018; 52: 24-34. [IF: 5.654; IF Ministeriale: 4.8].

**U.O.C. Patologia Neonatale**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

*“Plasma adenosine as new biomarker of oxidative stress and white matter damage in the preterm newborn”*

**Description**

Assessment of plasma adenosine as new biomarker of oxidative stress and white matter damage in the preterm newborn.

**Internal Collaborations**

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari, U.O.C. Nefrologia e Trapianto Rene, U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e Patologia feto-perinatale

**External Collaborations**

Karolinska Institute di Stoccolma, Svezia e Ospedale di Utrecht, Olanda

**Background**

The oxidant/antioxidant status balance is a process that begins before birth, and premature infants are particularly susceptible to oxidative stress. Most of the complications of prematurity, such as bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL), and punctate white matter lesions (PWML), appear related to oxidative stress (11, 12), mostly occurring due to a mismatch among the free radical production and the antioxidative capacity of the premature neonate.

**Hypothesis and significance**

Diffuse white matter injury (DWMI) and punctate white matter lesions (PWML), that even though do not involve pronounced neuronal loss may also be associated with a clear WM damage and neurodevelopmental disabilities (29, 31, 32). DWMI and PWML are currently the most common causes of brain injury in preterm infants.

**Specific aims**

To prevent long-term sequelae of oxidative stress, it is necessary to have the presence of an oxidative stress for early diagnosis by a validated panel of biomarkers, which could also represent the first step in delineating potential therapeutic interventions.

**Expected outcomes**

New and accurate neonatal biomarkers of brain injury that can predict those babies at higher risk of developing brain injury thus needing neonatal neuroprotection, by new therapeutic interventions centered on reversal of the processes that promote dysmaturation, one of the more important being oxidative stress.

**Significance and innovation**

The brain remains at higher risk especially for the prolonged vulnerability of white matter at certain gestational ages during which preterm newborns undergo intensive care treatment.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Novel treatment strategies can be proposed to counteract damages induced by oxidative stress in preterm infants in addition to caffeine and few others likely with a



reduction of the number of white matter lesions like punctate white matter lesions in the white matter of premature babies.

---

*“Perinatal risk factors for the outcome of fullterm and preterm newborns”*

**Description**

Perinatal risk factors for the outcome of fullterm and preterm newborns. Both environmental perinatal risk factors (e.g. factors occurring during neonatal transport) and infectious risk factors will be evaluated by an observational study.

**Internal Collaborations**

UOC Medicina Fetale - Lab Core facilities - UOC Neuroradiologia - UOC Neuropsichiatria infantile

**External Collaborations**

Utrecht University, Neonatal Unit

**Background**

Perinatal brain lesions are very complex and variegated, especially in the field of premature babies. We have haemorrhagic ischaemic lesions and inflammation. The latter point is really crucial and deserves further investigation. During the development of a brain lesion, it may play a considerable role. A deeper understanding of this process is essential in order to identify biomarkers and possible therapies. In this view, we will focus on a combination of blood and laboratory substances (proteomics of microvesicles and exosomes) and imaging biomarkers studied with MRI techniques.

**Hypothesis and significance**

Oxidative stress, so important for any process affecting the brain of newborn babies, plays a major role. The possibility of identifying new biomarkers will open up new pathways for new therapies, especially in the field of antioxidant agents.

**Specific aims**

Improvements in brain development via lab and MRI assessment.

**Expected outcomes**

A reduction of oxidant agents and a corresponding improvement in MRI structural biomarkers like DTI values.

**Significance and innovation**

Significance and innovation will consist in the possibility to measure the efficacy of a new protective agent as medical strategy few weeks after treatment without waiting for 2/3 years of clinical follow up.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Improvement in the quality of brain development of premature babies outside the womb of the mother will be the key factor, in future years, to further ameliorate the quality of life of ex-premature babies.

---

*“Physiology and physiopathology of extracellular exchanges in perinatal age”*

**Background**

Oxidative stress and inflammation have also been related to most of the complications of prematurity. Interestingly, the metabolic pathways associated with the preterm condition are related to neurodegenerative diseases. The preterm newborn is at risk of

brain injury. Inflammation is associated with impaired brain development and impaired neurodevelopment. Ischemia, inflammation (chorioamnionitis), and infection represent a major obstacle to the development of immature organs in both the fetus and the premature newborn.

**Hypothesis and significance**

Under severe oxidative stress conditions, the organism attempts to restore the physiological status by spending all its energy in the implementation of antioxidant defences, especially in the form of reduced glutathione, one of the main antioxidant defences in the nervous system.

**Specific aims**

To verify that the use of long-chain poly-unsaturated fatty acids is associated with beneficial effects.

**Expected outcomes**

Assessment of a different protein composition of exosomes and microvesicles in the blood of preterm babies.

**Significance and innovation**

Supporting and confirming the idea that oxidative phosphorylation dysfunction not only inside the mitochondria but also in ectopic locations may play an important role in oxidative damage.

**Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

Changing the potential attitude of giving PUFA eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids not only in preterm babies but also in women diagnosed with threatened preterm labor to conduct further nutritional integration.

---

**Publications**

- 1) Bellini Carlo, Cabano R, De Angelis LC, Bellini T, Calevo Maria Grazia, Gandullia Paolo, Ramenghi Luca A. Octreotide for congenital and acquired chylothorax in newborns: A systematic review. *JOURNAL OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH* 2018; 54: 840-847. [IF: 1.449; IF Ministeriale: 2].
- 2) Bellini Carlo, De Angelis L, Cabano R, Ramenghi Luca A. Letter to the editor. *JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY* 2018; 53: 580. [IF: 2.128; IF Ministeriale: 2].
- 3) Bellini Carlo, Pasquarella M, Ramenghi Luca A, Ambrosino D, Sciomachen AF. Evaluation of neonatal transport in a European country shows that regional provision is not cost-effective or sustainable and needs to be re-organised. *ACTA PAEDIATRICA* 2018; 107: 57-62. [IF: 2.58; IF Ministeriale: 6].
- 4) Bellini Carlo, Ramenghi Luca A. A customized iNO therapy device for use in neonatal emergency transport. *Pediatrics and Neonatology* 2018; 59: 91-93. [IF: 1.232; IF Ministeriale: 2].
- 5) Bellini Carlo, Ramenghi Luca Antonio. The neonatal transport index could be used as a reference tool for the Italian perinatal care regionalisation plan. *ACTA PAEDIATRICA* 2018; 107: 902. [IF: 2.58; IF Ministeriale: 3].
- 6) Bruschi M, Santucci L, Ravera S, Bartolucci M, Petretto Andrea, Calzia D, Ghiggeri Gian Marco, Ramenghi Luca A, Candiano Giovanni, Panfoli I. Metabolic Signature of Microvesicles from Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells of Preterm and Term

- Infants. *Proteomics Clinical Applications* 2018; 12(3): e1700082. [IF: 3.567; IF Ministeriale: 6].
- 7) Calzia D, Degan P, Caicci F, Bruschi M, Manni L, Ramenghi LA, Candiano G, Traverso CE, Panfoli I. Modulation of the rod outer segment aerobic metabolism diminishes the production of radicals due to light absorption. *FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE*; 117:110-118. [IF: 6.02; IF Ministeriale: 4.8].
  - 8) Capozza M, Chinellato I, Guarnieri V, Di Lorgi Natascia, Accadia M, Traggiati Cristina, Mattioli Girolamo, Di Mauro A, Laforgia N. Case report: acute clinical presentation and neonatal management of primary hyperparathyroidism due to a novel CaSR mutation. *BMC Pediatrics* 2018; 18: 340. [IF: 2.042; IF Ministeriale: 4].
  - 9) Colella M, Zinni M, Pansiot J, Cassanello Michela, Mairesse J, Ramenghi Luca, Baud O. Modulation of Microglial Activation by Adenosine A2a Receptor in Animal Models of Perinatal Brain Injury. *Frontiers in Neurology* 2018; 9: 605. [IF: 3.508; IF Ministeriale: 4.8].
  - 10) Mesini A, Loy Anna, Losurdo Giuseppe, Moroni Cristina, Barco Sebastiano, Cangemi Giuliana, Moscatelli Andrea, Riso Francesco, Castagnola Elio. Uncommon occurrence of high piperacillin-tazobactam and meropenem plasma concentrations and concomitant absence of neurotoxicity in pediatrics. *Minerva Anestesiologica* 2018; 84: 1111-1112. [IF: 2.693; IF Ministeriale: 2].
  - 11) Panfoli I, Candiano Giovanni, Malova M, De Angelis L, Cardiello Valentina, Buonocore G, Ramenghi Luca Antonio. Oxidative Stress as a Primary Risk Factor for Brain Damage in Preterm Newborns. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6: 369. [IF: 2.335; IF Ministeriale: 4].
  - 12) Panfoli I, Santucci L, Bruschi M, Petretto Andrea, Calzia D, Ramenghi Luca Antonio, Ghiggeri Gian Marco, Candiano Giovanni. Microvesicles as promising biological tools for diagnosis and therapy. *Expert Review of Proteomics* 2018; 15: 801-808. [IF: 3.489; IF Ministeriale: 4].
  - 13) Ravera Silvia, Podestà Marina, Sabatini Federica, Fresia C, Columbaro M, Bruno S, Fulcheri Ezio, Ramenghi Luca A, Frassoni Francesco. Mesenchymal stem cells from preterm to term newborns undergo a significant switch from anaerobic glycolysis to the oxidative phosphorylation. *CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES* 2018; 75: 889-903. [IF: 6.721; IF Ministeriale: 6].
  - 14) Riso Francesco M, Castagnola Elio, Bandettini Roberto, Minghetti D, Pagani L, Ramenghi Luca A. Group B Streptococcus late onset sepsis in very low birth weight newborns: 10 years experience. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018; 31(1): 18-20. [IF: 1.493; IF Ministeriale: 1].
  - 15) Tortora Domenico, Martinetti C, Severino Mariasavina, Uccella S, Malova M, Parodi Alessandro, Brera Fabia, Morana Giovanni, Ramenghi Luca A, Rossi Andrea. The effects of mild germinal matrix-intraventricular haemorrhage on the developmental white matter microstructure of preterm neonates: a DTI study. *EUROPEAN RADIOLOGY* 2018; 28: 1157-1166. [IF: 4.027; IF Ministeriale: 6].
  - 16) Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Malova M, Parodi Alessandro, Morana Giovanni, Sedlacik J, Govaert P, Volpe JJ, Rossi Andrea, Ramenghi Luca A. Differences in subependymal vein anatomy may predispose preterm infants to GMH-IVH. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2018; 103: F59-F65. [IF: 3.953; IF Ministeriale: 6].

- 17) Tortora Domenico, Severino Mariasavina, Sedlacik J, Toselli B, Malova M, Parodi Alessandro, Morana Giovanni, Fato MM, Ramenghi Luca Antonio, Rossi Andrea. Quantitative susceptibility map analysis in preterm neonates with germinal matrix-intraventricular hemorrhage. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 2018; 48: 1199-1207. [IF: 3.612; IF Ministeriale: 6].

**Dipartimento Infermieristico e delle  
Professioni Tecnico-Sanitarie**

**Dipartimento Infermieristico e delle professioni tecnico-sanitarie**

---

**Schedule of research activities to be carried out in 2019**

“Observational studies for the validation of instruments and scales”

**Description**

Observational studies for the validation of instruments and scales for evaluation of nursing care complexity, organization, and clinical risk management.

**Internal Collaborations**

Servizio di Epidemiologia e Biostatistica

**Tasks to reach the specific aims**

Child and Family Centered Care philosophy:

- validation of questionnaires for the evaluation of the perception of the central role of the child/adolescent/family by three populations, namely: children/adolescents, parents/family/caregivers, and healthcare professionals.

Innovative management of the nursing response to the healthcare needs of the patient:

- validation and pilot study of an instrument for the evaluation of the patient nursing care complexity, in order to guarantee appropriate nursing care to be delivered in an appropriate setting;
- evaluation of the use of a structured methodology for communication of healthcare information;
- creation of a nursing care classification system.

**Background**

The Child and Family Centered Care philosophy is based on the central role of the child/adolescent and his/her family in the organization and delivery of health care, which require the study of the existing situation, also in terms of perception by the three main stakeholders (children/adolescents, parents/family/caregivers, healthcare professionals).

Innovative management of nursing response to the healthcare needs of the patient should rely on the following:

- creation and validation of instruments for the evaluation of patient nursing care complexity, in order to guarantee appropriate nursing care to be delivered in an appropriate setting;
- evaluation of the use of a structured methodology for communication of healthcare information;
- creation of a nursing care classification system.

**Hypothesis and significance**

The use of validated instruments allows the implementation of healthcare and organizational improvement projects.

**Specific aims**

To validate questionnaires on the perception of the central role of child/adolescent/family by three populations: children/adolescents, parents/families/caregivers, healthcare professionals.

To validate and test in a pilot study an instrument for the evaluation of the patient nursing care complexity.

To evaluate the use of a structured methodology for communication of healthcare information.

To create a nursing care classification system.

### **Expected outcomes**

Validated questionnaires on the perception of the central role of the child/adolescent/family by the three above-mentioned populations.

Validated and tested instrument for the evaluation of the patient nursing care complexity.

Data on the use of a structured methodology for communication of healthcare information.

Nursing care classification system.

### **Significance and innovation**

Significance and innovation of the studies carried out within this project lie in the availability of validated instruments, that are still lacking in the literature.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The validated instruments can be implemented in the clinical setting and shared at international level to adopt continuing improvement strategies.

These instruments can have a considerable impact for the National Health System (reduction of clinical risk, optimization of resources, increased quality, cost containment of healthcare services, and increased satisfaction of patients and healthcare professionals).

---

*“Observational/qualitative population or nursing management studies in childhood and adolescence”*

### **Description**

Observational/qualitative studies in the nursing field for an innovative management of the pediatric patient.

### **Internal Collaborations**

U.O.S.I.D. Epidemiologia e biostatistica

### **Tasks to reach the specific aims**

Child and Family-Centered Care philosophy: collection of observational/qualitative data on the active involvement of patients and families in the clinical care pathway.

Innovative management of nursing response to patient health needs: collection of observational/qualitative data on personalized therapeutic education for patients with chronic diseases and their families, on post-discharge clinical pathways for the full-term healthy newborn, and on the structured organization of handover of healthcare information.

### **Background**

The Child and Family Centered Care philosophy is based on the central role of the child/adolescent and his/her family in the organization and delivery of health care, which require the study of the existing situation, also in terms of perception by the three main stakeholders (children/adolescents, parents/family/caregivers, healthcare professionals).

The innovative management of the nursing response to the health needs of the patient should rely on data from observational or qualitative studies on personalized therapeutic education for patients with chronic disease and their families, post-discharge clinical care pathways of the full-term healthy newborn, and the structured organization of healthcare information handover.

### **Hypothesis and significance**

The use of data from observational/qualitative studies allows the implementation of healthcare and organizational improvement projects.

### **Specific aims**

- To carry out studies on active involvement of patients and families in the clinical care pathway.
- To carry out studies on personalized therapeutic education for patients with chronic disease and their families.
- To carry out studies on post-discharge clinical care pathways of full-term healthy newborns.
- To carry out studies on the structured organization of healthcare information handover.

### **Expected outcomes**

- Observational/qualitative data on active involvement of patients and families in the clinical pathway.
- Observational/qualitative data on personalized therapeutic education for patients with chronic disease and their families.
- Observational/qualitative data on post-discharge clinical care pathways for the full-term healthy newborn.
- Observational/qualitative data on the structured organization of handover of healthcare information.

### **Significance and innovation**

Significance and innovation of the studies carried out within this project lie in the availability of the above-mentioned observational/quality data, that are still lacking in the literature.

### **Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)**

The project results can be implemented in the clinical setting and shared at international level to adopt continuing improvement strategies.

These results can have a considerable impact for the National Health System (reduction of clinical risk, optimization of resources, increased quality, cost containment of healthcare services, and increased satisfaction of patients and healthcare professionals).

---

### **Publications**

- 1) Berretta P, Minutillo A, Pichini S, Traverso Valeria, Toth G, Scaravelli G, De Luca R, Da Rin Della Mora Roberta. Knowledge of gestational alcohol drinking risks: results from a survey among Italian secondary school students. ANNALI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA 2018; 54: 90-95. [IF: 1.158; IF Ministeriale: 1].



- 2) Sasso L, Bagnasco A, Petralia Paolo, Scelsi Silvia, Zanini M, Catania G, Aleo G, Dasso N, Rossi S, Watson R, Sermeus W, Icardi G, Aiken LH. RN4CAST@IT-Ped: Nurse staffing and children's safety. *JOURNAL OF ADVANCED NURSING* 2018; 74: 1223-1225. [IF: 2.267; IF Ministeriale: 3.6].
- 3) Simonini Alessandro, Brogi E, Gily B, Tosca Maria Angela, Barbieri Claudia, Antonini Francesca, Del Zotto Genny. Anaphylactic Shock during Pediatric Anesthesia: An Unexpected Reaction to Sevoflurane. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6: 236. [IF: 2.335; IF Ministeriale: 4].