

Scheda Ricerca Corrente Reti RCR - anno 2021

RICERCA CORRENTE RETI IRCCS 2021 ¹			
PROPOSTA PROGETTO			
SEZIONE ANAGRAFICA			
Codice proposta RCR-2021- [inserire codice WF]		RCR-2021-23671215	
Rete Proponente		Associazione Rete Italiana Salute dell'Età Evolutiva (RETE IDEA)	
n. IRCCS aderenti alla Rete	10	n. IRCCS partecipanti al progetto di Rete	10
Codice fiscale Rete	97942850583		
Sede Legale Rete	Piazza Sant'Onofrio 4 – 00165 Roma		
PEC	reteidea@legalmail.it	Telefono	06/68592577
LEGALE RAPPRESENTANTE della Rete			
Cognome	Dallapiccola	Nome	Bruno
Codice fiscale	DLLBRN41E07B171K		
LEGALE RAPPRESENTANTE/DELEGATO della Rete			
Cognome	N/A	Nome	N/A
Codice fiscale			
Atto delega alla firma degli atti			
COORDINATORE della Rete			
Cognome	Dallapiccola	Nome	Bruno
Codice fiscale	DLLBRN41E07B171K	IRCCS di appartenenza	Ospedale Bambino Gesù IRCCS
P.I. di Progetto			
Cognome	Tartaglia	Nome	Marco
IRCCS di appartenenza del P.I.	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS		
Codice fiscale	TRTMRC66H11H501W	Mail	marco.tartaglia@opbg.net

¹ compilare la modulistica in lingua italiana

RICERCA CORRENTE RETI IRCSS 2021		
PROPOSTA PROGETTO		
Nota ministeriale avviso procedura RCR 2021	Nota DGRIC n. 2548-22/06/2021	
SEZIONE PROGETTO		
TITOLO: SVILUPPO E IMPLEMENTAZIONE DI PERCORSI DIAGNOSTICI E RIABILITATIVI PER LE PATOLOGIE PEDIATRICHE BASATI SU TECNOLOGIE OMICHE, TELEMEDICINA E TELE-RIABILITAZIONE		
KEYWORDS: genomica, scienze omiche, telemedicina, COVID 19, sindrome multi-infiammatoria, tele-riabilitazione.		
DURATA DEL PROGETTO	12 mesi	
VALORE PREVISIONALE (€)	FINANZIAMENTO MINISTERIALE RICHIESTO (€)	FINANZIAMENTO TERZI/AUTOFINANZIAMENTO (€)
	1.538.891,36	
ABSTRACT		
<p>L'Associazione "Rete Italiana salute Dell'Età evolutiva" (Rete IDEA) promuove e tutela la salute nell'infanzia e nell'adolescenza attraverso la ricerca scientifica e tecnologica in tutti i settori che pongono al centro la salute nell'età evolutiva. Al fine di adempiere alle proprie finalità, ha redatto il "Piano Strategico Triennale 2021-2023" basato su due priorità: il completamento delle linee di ricerca avviate nel precedente triennio e l'implementazione di un nuovo programma scientifico con tre indirizzi principali:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Genomica</u>, con particolare riguardo allo sviluppo di algoritmi diagnostici da applicare ai pazienti affetti da malattie rare o ultra-rare, utilizzando anche approcci di telemedicina e teleconsulenza per selezionare i pazienti candidabili alle indagini molecolari di nuova generazione. La comprensione delle basi biologiche delle malattie costituirà il punto di partenza per personalizzare i programmi di presa in carico e di terapia. 2. <u>Infezione SARS-CoV-2 in età pediatrica</u>, con particolare riferimento alle basi genetiche della sindrome multi-infiammatoria dei bambini (MIS-C) correlata all'infezione da SARS-CoV-2 con l'obiettivo di caratterizzare le basi genetiche, la patofisiologia e lo spettro clinico della malattia, migliorare le strategie terapeutiche, definire programmi di <i>follow up</i> e identificare soggetti a rischio. 3. <u>Tele-riabilitazione</u>, Covid-19 e non-Covid correlata, con particolare riferimento allo sviluppo di un sistema innovativo per migliorare le strategie riabilitative del bambino affetto da disturbi e disabilità dello sviluppo, attraverso lo strumento della tele-neuroriabilitazione, utile anche allo scopo di contrastare l'isolamento e la privazione dei servizi causati dal Covid-19 e per il recupero dei danni provocati. 		

BACKGROUND E STATO DELL'ARTE

Genomica delle malattie rare (coordinatori: Marco Tartaglia, Paolo Gasparini)

Nell'era della medicina di precisione, il raggiungimento della diagnosi e la comprensione delle basi biologiche di una malattia sono requisiti essenziali per ottimizzare la presa in carico dei pazienti ed avviare protocolli basati su approcci terapeutici mirati. Nonostante nell'ultimo decennio la ricerca genetica abbia vissuto una vera e propria rivoluzione con lo sviluppo di tecnologie di sequenziamento massivo del DNA, che hanno abbattuto di oltre 200.000 volte i costi ed i tempi delle analisi genomiche, aumentandone esponenzialmente la processività e il loro utilizzo su larga scala, una quota considerevole (circa il 50% dei casi) dei soggetti affetti da malattie rare ad elevata complessità assistenziale rimane senza diagnosi, anche dopo l'analisi esomica (*whole exome sequencing*, WES), attualmente già inserita nel percorso diagnostico di questi pazienti [1.1-1.5]. L'uso di approcci -omici complementari consente, in linea di principio, di rispondere a questa criticità [1.6]. Il sequenziamento del genoma (*whole genome sequencing*, WGS) rende possibile l'identificazione di varianti nelle regioni non codificanti (regolatorie e introniche), così come dei riarrangiamenti strutturali. Analogamente, l'analisi del trascrittoma (*transcriptome sequencing*, TS) permette di individuare eventi strutturali o regolatori che impattano sull'espressione genica in termini quantitativi e qualitativi, consentendo di esplorare l'alterazione dei meccanismi di regolazione trascrizionale indipendentemente dal contesto di sequenza e l'individuazione di alterazioni di sequenza con impatto allele-specifico [1.7]. Infine, nuove opportunità diagnostiche sono legate all'uso del metiloma, il profilo dello stato di metilazione del genoma, per la validazione funzionale di varianti genomiche con significato incerto o per la conferma molecolare di una ipotesi diagnostica [1.8-1.10].

L'implementazione di questi approcci -omici complementari nella pratica clinica è complicata dalla mole dei dati che vengono prodotti e dalla complessità del processo analitico della loro integrazione. Inoltre, l'assenza di informazioni sulla variabilità genomica della popolazione rende complessa l'interpretazione delle varianti genomiche identificate e la loro traslazione nella clinica. A tale proposito, sarebbe auspicabile creare una banca-dati nazionale inclusiva delle analisi genomiche e dei dati clinici di tutti i pazienti. L'accesso a queste informazioni consentirebbe di rendere maggiormente fruibili le nuove tecnologie in ambito clinico-assistenziale. La difficoltà nell'interpretazione dei dati genomici è anche dovuta allo straordinario numero di varianti di incerto significato clinico e funzionale identificate in ogni analisi. Queste osservazioni, combinate con la necessità di caratterizzare finemente il meccanismo della malattia per riuscire ad identificare eventuali bersagli terapeutici, giustificano la necessità e l'urgenza di affiancare, al percorso clinico e molecolare, la validazione funzionale delle varianti, fruibile in ambito assistenziale, basata sull'utilizzo di modelli sperimentali *in silico* (analisi strutturali e di dinamica molecolare), *in vitro* (modelli cellulari) e *in vivo* (*zebrafish* e altri sistemi-modello) [1.11-1.15].

In generale, l'applicazione di queste nuove tecnologie in ambito diagnostico richiede lo sviluppo di un percorso multidisciplinare dedicato, in grado di garantire l'effettivo funzionamento dell'intero processo analitico all'interno di un sistema affidabile ed efficiente. Per questo motivo, la Rete IDEA ha avviato nel 2019 due linee progettuali complementari: (i) "Sviluppo di un modello diagnostico efficace e sostenibile per l'inquadramento di pazienti orfani di diagnosi" finanziato dal fondo finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese (Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140) e (ii) "Implementazione nella pratica clinica di un percorso diagnostico integrato basato sulle tecnologie -omiche", finanziato con i fondi della

ricerca corrente 2019 e 2020 (RCR 2019-2020) destinati alla Rete. Queste ricerche sono in linea con l'impegno assunto dal Ministro della Salute, insieme ad altri Stati Membri della EU (oggi 24), nell'aprile del 2018, nella dichiarazione "Towards access to at least 1 million sequenced genomes in the European Union by 2022" (1+MG), che, tra l'altro, comprende un *work package* dedicato alle malattie rare (WP8), il cui coordinamento è affidato ad uno dei dieci IRCCS proponenti questa linea di ricerca. Questa progettualità si integra a quanto previsto dall'iniziativa degli Istituti Virtuali di Patologia della Rete Italiana degli IRCCS (*Health Big Data*, HBD). I precedenti progetti hanno manifestato l'urgenza di sviluppare e rendere operativo un nuovo percorso diagnostico per i pazienti affetti dalle malattie rare e orfane di diagnosi.

Basi genetiche della sindrome multi-infiammatoria dei bambini (MIS-C) correlata ad infezione da SARS-CoV-2 (coordinatore: Angelo Ravelli)

La sindrome infiammatoria multisistemica dei bambini (MIS-C) è una rara complicanza dell'infezione da SARS-CoV-2 che causa una flogosi sistemica acuta con grave interessamento d'organo nella popolazione pediatrica.

La MIS-C è caratterizzata da febbre elevata, sintomi gastrointestinali (dolore addominale, nausea e vomito), sofferenza miocardica con frequente sviluppo di *shock* vasoplegico e manifestazioni neurologiche (meningite asettica ed encefalite). Accanto a questa sintomatologia, molti bambini sviluppano alcuni dei segni e sintomi tipici della malattia di Kawasaki, in particolare *rash* cutaneo, congiuntivite e chelite, oltre ad aneurismi coronarici. L'associazione con l'infezione da SARS-CoV-2 è stata stabilita sia sulla base dell'associazione temporale con la pandemia di COVID-19, che alla luce della positività dei tamponi o della sierologia per il SARS-CoV-2 o del dato anamnestico di un recente contatto con un familiare affetto da COVID-19. Dato che la MIS-C tende a svilupparsi da 3 a 6 settimane dopo l'infezione da SARS-CoV, è stato ipotizzato che il meccanismo patogenetico sia immuno-mediato e abbia una natura post-infettiva [2.1-2.4].

Sulla base delle sopra citate somiglianze cliniche, alcuni esperti ritengono che la MIS-C faccia parte dello spettro della malattia di Kawasaki [2.3,2.5,2.6]. Altri sostengono, viceversa, sulla base di numerose caratteristiche distintive immunologiche e cliniche, che la MIS-C e la malattia di Kawasaki siano condizioni differenti [2.7-2.9]. Il Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica della Società Italiana di Pediatria ha raccolto i dati dei bambini italiani che hanno sviluppato manifestazioni cliniche compatibili con una MIS-C o con la malattia di Kawasaki durante la pandemia di COVID-19 [2.10]. Questa indagine ha coinvolto anche alcuni IRCCS della Rete Idea. È inoltre attivo il registro Europeo della MIS-C, istituito dall'ERN-RITA, a cui partecipano diversi IRCCS della Rete Idea. In totale, sono stati osservati in Italia oltre 350 casi, che nel complesso descrivono uno spettro di fenotipi clinici variabili tra la MIS-C e la classica malattia di Kawasaki. L'incidenza esatta della MIS-C rimane sconosciuta, anche a causa della mancanza di dati completi sui test SARS-CoV-2 nella popolazione pediatrica.

L'emergere della MIS-C ha fornito la prima chiara prova a sostegno dell'ipotesi che una malattia infiammatoria sistemica possa essere scatenata da un virus [2.11,2.12]. L'identificazione di forme monogeniche sottostanti alla MIS-C potrebbe svelare le basi molecolari e cellulari dell'immuno-patogenesi della MIS-C nei bambini. Recentemente sono emerse forme di suscettibilità al COVID-19 severe dovute a mutazioni nei geni della risposta innata (ad es. molecole coinvolte nella via della risposta dell'interferone di tipo I), suggerendo che alcune

alterazioni genetiche conferiscano suscettibilità alla MIS-C da COVID-19 [2.13,2.14]. Non si può, peraltro, escludere che le regioni cromosomiche identificate attraverso gli studi di associazione genomica e i geni che conferiscono suscettibilità alla malattia di Kawasaki (ad esempio *FCGR2A*, *ITPKC*, *CASP3*, *BLK*, *CD40*, *ORAI*) siano coinvolti anche nella sindrome MIS-C [2.15]. D'altra parte, in considerazione delle somiglianze cliniche tra la MIS-C e la malattia di Kawasaki, l'identificazione di una base genetica per la MIS-C potrebbe contribuire a fare luce anche sulla predisposizione alla malattia di Kawasaki, che rappresenta, assieme alla porpora di Schoenlein-Henoch, la vasculite sistemica più frequente nell'età pediatrica [2.8].

Tele-riabilitazione (coordinatore: Giovanni Cioni)

La tele-riabilitazione si configura come un intervento tempestivo, intensivo, personalizzato al singolo soggetto, che permette di effettuare sia un monitoraggio *on-line* che *off-line* da parte dello *staff* riabilitativo, e che integra e non sostituisce la presa in carico diretta ad attività specifiche in un contesto ecologico, domiciliare, seguendo le componenti chiave della riabilitazione basata sull'evidenza [3.1,3.4].

Questa modalità può consentire un netto incremento del *dosage* delle prestazioni, indispensabile in età evolutiva, ma anche una riduzione significativa dei costi e dei tempi sanitari, accorciando il ricovero ospedaliero, permettendo il proseguimento del processo riabilitativo a domicilio, pur mantenendo livelli di efficienza elevati [3.2,3.4-3.6].

L'utilizzo delle tecnologie ICT e della realtà virtuale sono fondamentali per la presa in carico riabilitativa, in quanto forniscono un ambiente arricchito, motivante e maggiormente ecologico rispetto alle tradizionali strategie di trattamento, permettendo una maggiore *compliance* da parte del bambino e riducendo gli spostamenti da parte dei genitori, con perdite anche di giornate lavorative per poterli portare al trattamento [3.3,3.15,3.16].

Vari studi, anche italiani, hanno evidenziato dati promettenti dell'utilizzo della tecnologia ICT nella riabilitazione, anche nell'età evolutiva, consentendo di proseguire e di esportare il lavoro clinico nell'ambiente domiciliare, grazie al coinvolgimento del nucleo familiare, con il continuo supporto, monitoraggio e sostegno da parte dello staff clinico [3.9-3.14]. In particolare, è stato avviato uno studio pilota nell'ambito della RIN che ha coinvolto diversi IRCCS, compresi alcuni della rete IDEA (Fondazione Stella Maris [coordinatore], Medea, Oasi, Bambino Gesù, Besta, Mondino, San Raffaele Pisana, Bonino Pulejo). Il progetto ha confermato la fattibilità di un protocollo di tele-riabilitazione cognitiva e motoria domiciliare per l'età pediatrica tramite l'utilizzo di tecnologie ICT, nello specifico del sistema VRRS Home Tablet (Khymeia), adottata dalla maggioranza degli IRCCS coinvolti.

Quanto detto ha assunto ancora maggiore rilevanza durante il periodo critico legato all'emergenza COVID, che ha comportato in tutta Italia, dapprima la quasi completa chiusura dei servizi riabilitativi ambulatoriali, pubblici e/o privati e successivamente la loro ripresa in forma ridotta, a fronte delle linee-guida internazionali che evidenziano la necessità di mantenere continuità e intensività della neuroriabilitazione, soprattutto nei soggetti in età evolutiva [3.23].

L'utilizzo di tecnologie ICT è stato pertanto essenziale nella prosecuzione della presa in carico delle famiglie e dei pazienti, per evitare o quanto meno ridurre l'impatto negativo di tale sospensione rispetto all'esito neuropsichico a breve, medio e lungo termine, lo *stress* e il deterioramento della qualità di vita, sia dei bambini che del loro nucleo familiare [3.18,3.19].

RAZIONALE DEL PROGETTO DI RETE

Genomica delle malattie rare

Il progetto ha l'obiettivo di implementare approcci -omici complementari nel percorso diagnostico delle malattie rare e delle condizioni orfane di diagnosi e di favorire lo sviluppo di strumenti in grado di facilitare l'interpretazione delle varianti di incerto significato clinico e funzionale identificate nelle analisi genomiche. L'applicazione di questo approccio richiede l'ottimizzazione di un percorso multidisciplinare capace di integrare infrastrutture, conoscenze e competenze complementari.

Per raggiungere gli obiettivi del progetto, è stata costituita una rete clinica di centri di eccellenza distribuiti sul territorio nazionale, in grado di ottimizzare e garantire un'efficace valutazione clinica ed un'accurata definizione fenotipica dei pazienti. I centri clinici basano la loro attività di rete su sedute regolari di telemedicina e teleconsulto. Gli IRCCS della Rete IDEA sono dotati anche di una infrastruttura di telemedicina, che consente l'eventuale scambio di informazioni cliniche sui pazienti in tempo reale o con modalità asincrona, condividendo le osservazioni su una cartella clinica che include l'accesso agli archivi delle immagini strumentali (PACS), in conformità con il GDPR. L'accesso alla piattaforma è consentito ai medici specialisti dei centri afferenti alla Rete, da una postazione fissa o mobile all'interno del proprio Istituto. Inoltre, i sei centri fondatori sono dotati di *cart* mobili, che permettono di effettuare specifiche osservazioni cliniche direttamente al letto del paziente e di condividerle in tempo reale. Alla rete clinica è associata una rete di strutture con documentata esperienza in ambito genomico in grado di assicurare l'offerta delle nuove tecnologie -omiche integrate, la corretta interpretazione dei dati genomici e la loro validazione funzionale. In questo ambito, sono stati definiti i criteri minimi per la creazione di un *repository* genomico condiviso tra i centri afferenti alla Rete, in grado di rispondere alla direttiva comunitaria GDPR, che sarà sviluppato anche allineandosi con le richieste formulate internazionalmente dall'iniziativa "*Beyond 1 Million Genomes (B1MG)*", riprese e focalizzate da una più recente iniziativa comunitaria ("*The Genome of Europe*", *GoE*), entrambi bracci operativi del progetto 1+MG. Tale *repository* consentirà di raccogliere dati clinici codificati mediante sistemi di ontologia internazionalmente riconosciuta (ad es. *Human Phenotype Ontology - HPO*) e dati genomici. Il sistema sarà in grado di interfacciarsi con strumenti di intelligenza artificiale per la stratificazione dei pazienti sia a livello clinico che genomico.

Basi genetiche della sindrome multi-infiammatoria dei bambini (MIS-C) correlata ad infezione da SARS-CoV-2

Il progetto ha l'obiettivo di caratterizzare a livello genetico i bambini affetti da MIS-C, i cui dati sono stati raccolti attraverso la rete degli IRCCS pediatrici, sia per quanto riguarda la parte clinica che per la componente molecolare. Alla casistica dei pazienti arruolati nel 2020 dai centri della Rete IDEA si aggiungeranno i casi osservati nel 2021. Nel loro insieme, i dati di

questi pazienti permetteranno di confrontare l'andamento epidemiologico e clinico della MIS-C sulla base della situazione dell'epidemia COVID-19, anche in relazione alla prevalenza delle varianti di SARS-Cov-2.

Per quanto riguarda le analisi genomiche, il progetto potrà usufruire dell'infrastruttura della Rete creata per le attività di genomica nell'ambito delle malattie rare. Il consorzio è arricchito delle competenze nell'immunologia di base e traslazionale presenti negli Istituti della Rete, che consentono lo studio dell'immunità innata e adattativa nelle patologie infiammatorie acute e croniche. La disponibilità di queste competenze permetterà di analizzare gli aspetti funzionali correlati a specifici geni candidati o a possibili vie coinvolte nella patogenesi della malattia.

Tele-riabilitazione

Lo sviluppo di questo progetto come uno degli assi della ricerca della rete IDEA nel prossimo triennio è confortato dall'esistenza di una rete già costituita in IDEA e con proiezioni dalla e nella RIN; è in linea con gli orientamenti della ricerca in tema di riabilitazione degli ultimi anni; è indispensabile per contribuire a mitigare oggi e nel prossimo futuro gli effetti dell'epidemia per i disturbi e le disabilità dell'età evolutiva; rappresenta uno dei modelli in cui la risposta all'emergenza può portare a modifiche positive e permanenti nella prassi delle cure.

COERENZA DELLA PROPOSTA CON GLI OBIETTIVI E CON LA MISSION DELLA RETE

Genomica delle malattie rare

Come precedentemente anticipato, scopo della Rete è la promozione e la tutela della salute nell'infanzia e nell'adolescenza attraverso la ricerca scientifica e tecnologica in tutti i settori che pongono al centro la salute nell'età evolutiva. In questo ambito, le malattie rare rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche che, in oltre il 60% dei casi, interessano l'età pediatrica e in circa l'80- 90% dei casi hanno una causa genetica. Attualmente sono note circa 8.000 entità nosologiche, l'85% delle quali è "ultra-rara" (<1/100.000 casi). Il loro numero complessivo configura un problema sanitario di dimensioni sociali (verosimilmente 1-2 milioni di persone affette in Italia), prevalentemente bambini [1.1]. Si tratta di condizioni croniche, spesso ad elevata complessità assistenziale. Si stima che circa uno ogni tre malati rari sia orfano di diagnosi e rischi di convivere con una patologia che resterà "senza nome" [1]. Questi pazienti provengono da percorsi clinici complessi che, nella maggioranza dei casi, configurano una vera e propria "odissea diagnostica" nella quale si sono susseguite ospedalizzazioni, test strumentali e diagnostici, nell'arco di molti anni, che incidono economicamente sul sistema sanitario e sulle famiglie [1.2-1.5]. Il raggiungimento della diagnosi e la comprensione dei meccanismi biologici della malattia sono requisiti essenziali per migliorare la presa in carico dei pazienti e avviare percorsi di medicina personalizzata. La presente linea progettuale si prefigge di migliorare l'algoritmo diagnostico di questi pazienti per aumentare il tasso di successo e ridurre i tempi per il raggiungimento della diagnosi. Inoltre, la stretta interazione tra la clinica e la ricerca in tutti gli IRCCS proponenti permetterà di approntare percorsi di validazione funzionale dei dati emersi dalle analisi -omiche per renderli fruibili al letto del paziente e, se possibile, per sviluppare terapie mirate.

Basi genetiche della sindrome multi-infiammatoria dei bambini (MIS-C) correlata ad infezione da SARS-CoV-2

Il progetto consentirà di studiare una popolazione pediatrica osservata nel territorio italiano dotata di una numerosità adeguata a condurre studi genetici di associazione con fenotipi diversi della malattia infiammatoria sistemica. Punto di forza è l'integrazione con i progetti in corso e futuri della Rete IDEA volti alla standardizzazione e dell'applicazione delle indagini genetiche per le malattie non diagnosticate. Il progetto ha anche il vantaggio di rafforzare l'interazione tra la rete clinica degli IRCSS pediatrici e gli altri centri di eccellenza pediatrici distribuiti sul territorio nazionale.

Tele-riabilitazione

La costituzione di una rete di tele-riabilitazione pediatrica dedicata permetterà la raccolta di un'ampia mole di dati che consentano di sostenere i risultati ottenuti in termini di fattibilità ed efficacia della tele-riabilitazione e dell'utilizzo di piattaforme digitali in età pediatrica. Quanto descritto consentirà di ridurre gli accessi presso le strutture sanitarie ed i costi ad essi collegati, sia per il Sistema sanitario che per le famiglie. Sarà in questo modo facilitata infatti una più rapida attivazione di percorsi clinici e riabilitativi all'interno di un contesto familiare ed ecologico, che permetterà di integrare il lavoro svolto presso i servizi riabilitativi (delle strutture specialistiche e del territorio) nel contesto domiciliare della vita quotidiana, favorendo la generalizzazione del potenziamento delle competenze. Questo appare di fondamentale importanza nel periodo attuale, in cui l'emergenza sanitaria, dovuta al virus Sars-Cov-2, ha messo in luce la difficoltà nel mantenimento e nella prosecuzione della presa in carico diagnostica e riabilitativa anche nella popolazione pediatrica, non primariamente colpita dagli effetti del contagio, ma gravemente condizionata dalla chiusura o comunque dalla riduzione delle prestazioni dei servizi clinici e riabilitativi. In tale contesto, si è resa evidente la necessità di sviluppare tecnologie dedicate capaci di consentire la continuità assistenziale qualora l'accesso diretto alle strutture sia impossibilitato o difficoltoso, mantenendo un elevato grado di affidabilità ed efficacia.

OBIETTIVI

OBIETTIVO GENERALE

Descrizione dell'obiettivo generale

Genomica delle malattie rare

Il progetto muove dal percorso sviluppato e condiviso dalla Rete IDEA negli ultimi anni e mira ad integrare, nel percorso diagnostico-molecolare dei pazienti affetti da malattie rare, analisi di validazione funzionale delle varianti genomiche identificate attraverso l'uso di sistemi-modello. Nei centri partecipanti sarà applicato, per tutta la durata delle attività, il *workflow* diagnostico condiviso e validato nelle precedenti annualità progettuali. Tale *workflow* è basato sull'utilizzo di sistemi di telemedicina per la valutazione multidisciplinare dei pazienti e sull'uso del sequenziamento genomico (WES, WGS e TS), al fine di favorire un percorso diagnostico più rapido ed avviare programmi di presa in carico mirati. Per garantire l'integrazione dei dati clinici, genomici e funzionali, il progetto si propone di strutturare e popolare un *repository* condiviso dai centri della Rete. Per validare a livello funzionale le varianti genomiche all'interno

dei geni-malattia candidati e per comprendere le basi biologiche di una malattia, in un sottogruppo di patologie rare e ultra-rare arruolate dal programma, saranno avviati studi di caratterizzazione funzionale, con l'obiettivo di generare "modelli di malattia" con approcci *in vitro* (fibroblasti primari, iPSCs) e *in vivo* (*C. elegans*, *D. rerio*). Tale attività sarà preliminare all'avvio di protocolli di terapia personalizzata, attraverso l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici e di molecole capaci di interferire con il processo biologico alterato, permettendo di testare il loro possibile utilizzo direttamente sulle cellule dei pazienti o sui modelli di malattia che saranno generati.

Dal punto di vista operativo, è posto l'obiettivo di discutere, mediante sistemi di telemedicina, almeno 150 pazienti affetti da quadri clinici complessi/deficit cognitivi sindromici per i quali sono disponibili valutazioni cliniche multispecialistiche. Tra questi, saranno analizzati, mediante sequenziamento dell'esoma, del genoma e del trascrittoma, un totale di 60 pazienti (TS)/nuclei familiari (WGS e WES). Il progetto si propone di completare il *workflow* diagnostico entro i sei mesi successivi all'arruolamento del paziente nel programma.

Il raggiungimento di questo obiettivo generale sarà misurato in base all'attività condotta in termini di discussione dei casi clinici, analisi genomiche effettuate, tasso di successo diagnostico ottenuto e tempistiche di comunicazione della diagnosi. È atteso l'avvio di percorsi di validazione clinica e funzionale delle varianti genomiche identificate nei pazienti arruolati al progetto con l'obiettivo di confermare l'identificazione di nuovi geni-malattia, nuove malattie e nuove correlazioni genotipo-fenotipo.

Basi genetiche della sindrome multi-infiammatoria dei bambini (MIS-C) correlata ad infezione da SARS-CoV-2

Il progetto si propone di studiare le basi molecolari delle forme infiammatorie pediatriche associate a COVID-19 identificate dalla rete IDEA allo scopo di caratterizzarne le basi genetiche, la patofisiologia e lo spettro clinico, migliorare le strategie terapeutiche, definire programmi di *follow-up* e identificare i soggetti a rischio. In particolare, saranno studiate le caratteristiche genetiche dei pazienti con MIS-C e confrontate con quelle dei pazienti affetti dalla malattia di Kawasaki classica, identificati: i) nel corso della pandemia di COVID-19, ii) in precedenza, attraverso uno studio retrospettivo sui casi noti, e iii) in prospettiva, sui nuovi casi arruolati nel 2020 e negli anni seguenti.

L'ipotesi di lavoro è che le basi genetiche della MIS-C mostrino sia omogeneità genetica (lo stesso gene mutato in due o più famiglie) sia eterogeneità genetica (un gene per famiglia), sia omogeneità fisiologica (geni mutati immunologicamente correlati) che eterogeneità fisiologica (non correlati). Alcune mutazioni potranno essere autosomiche ed altre legate all'X e i tratti potranno essere recessivi, dominanti o co-dominanti. A seconda del gene, le varianti potranno essere dovute alla perdita o al guadagno di funzione. Data la bassa incidenza di questa condizione nella popolazione generale, le varianti geniche causali sono probabilmente altrettanto rare. La penetranza clinica potrebbe essere completa o incompleta, a seconda della natura del difetto genetico. La penetranza incompleta potrebbe suggerire che alcuni casi siano digenici o addirittura oligogenici.

Tele-riabilitazione

Le strutture facenti parte della rete, grazie all'integrazione delle specifiche competenze di ciascun IRCCS e del *know-how* dei professionisti coinvolti, collaboreranno al fine di realizzare l'integrazione e l'utilizzo di tecnologie per la presa in carico diagnostica, di monitoraggio e riabilitativa dei più importanti disturbi e disabilità del neurosviluppo. Saranno infatti sviluppati protocolli di tele-riabilitazione condivisi e personalizzati, al fine di avviare programmi di potenziamento cognitivi, motori e logopedici sulla base della letteratura sul tema [3.7,3.8,3.17,3.20-3.22], specifici per le aree di debolezza funzionale indagate tramite prove standardizzate. I protocolli di valutazione e di intervento, insieme ai dati forniti dai sistemi ICT di tele-riabilitazione saranno raccolti all'interno di un *repository* appositamente creato e condiviso tra gli IRCCS della rete, nel rispetto della normativa GDPR. La nuova infrastruttura permetterà di effettuare analisi di fattibilità ed efficacia dei sistemi di riabilitazione in età pediatrica e nei diversi disturbi del neuro-sviluppo su un'ampia mole di dati, rendendo possibile la personalizzazione del trattamento delle diverse funzioni specificatamente alterate nei pazienti, al fine di ridurre l'impatto negativo nella vita quotidiana. Inoltre, a partire dai dati raccolti all'interno del *repository*, derivanti dalle sperimentazioni multicentriche previste all'interno della progettualità, e dall'analisi sistematica della letteratura sul tema, saranno sviluppate nuove applicazioni che consentiranno di integrare nuovi dispositivi sensorizzati per estrarre dati quantitativi ed affidabili dell'attività dei soggetti, utili sia per il tele-monitoraggio che all'interno del percorso di tele-riabilitazione.

Lo studio avrà un impatto positivo sulla presa in carico riabilitativa e diagnostica nei diversi disturbi del neurosviluppo in età pediatrica, sia dal punto di vista delle famiglie, sia dal punto di vista del sistema sanitario. Grazie alla raccolta dati sistematizzata all'interno di un *repository* condiviso e specificatamente creato per raccogliere i protocolli di tele-riabilitazione e di valutazione clinica, sarà possibile determinare percorsi di trattamento personalizzato direttamente a casa del paziente, riducendone l'eccessiva ospedalizzazione e i costi sanitari conseguenti, mantenendo un alto grado di affidabilità ed efficacia derivata da analisi statistiche su un'ampia mole di dati unificati tra i vari IRCCS aderenti. Il progetto permetterà inoltre di rispondere alle criticità che saranno evidenziate attraverso l'analisi dello stato dell'arte all'interno del tema della tele-riabilitazione e del tele consulto in età pediatrica, sviluppando nuovi strumenti tecnologici e sensoristici per il tele-consulto e la tele-riabilitazione di cui sarà effettuata una preliminare analisi di validità.

I risultati ottenuti sosterranno l'integrazione di percorsi di tele-riabilitazione e tele-monitoraggio personalizzati, mostratisi efficaci e specifici per diverse fasce di età pediatrica e diverse patologie del neurosviluppo all'interno della tradizionale presa in carico territoriale.

Risultato/i atteso/i

Genomica delle malattie rare

Lo studio avrà un impatto positivo sulla diagnosi di una percentuale significativa (superiore al 50%) dei pazienti non inquadrati a livello clinico né strumentale, grazie all'applicazione di un *workflow* diagnostico basato sull'uso di approcci genomici complementari e integrati dedicato ai pazienti senza diagnosi o affetti da malattie "orfane", e offrirà stime sul tasso di successo diagnostico sull'intera coorte e per sottoclassi di patologia, confermando una riduzione dei tempi di risposta e dei costi necessari al raggiungimento della diagnosi.

Il progetto è strutturato anche per verificare l'impatto dell'utilizzo della telemedicina per minimizzare l'odissea diagnostica dei pazienti "orfani" di diagnosi e delle loro famiglie, stante la disseminazione sul territorio dei centri partecipanti.

A corollario dell'attività progettuale centrale, il programma permetterà di identificare nuovi geni-malattia, caratterizzare clinicamente nuove entità nosologiche, e migliorare la definizione della storia naturale, della variabilità clinica e dell'eterogeneità genetica delle malattie rare e ultra-rare.

Inoltre, i risultati che emergeranno contribuiranno a definire il meccanismo della malattia sotteso ad un sottogruppo di condizioni identificate nei pazienti arruolati e di sviluppare protocolli di terapia personalizzata, attraverso l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici e di molecole capaci di interferire con il processo biologico alterato, permettendo di testare il loro possibile utilizzo direttamente sulle cellule dei pazienti o sui modelli di malattia che saranno generati.

Basi genetiche della sindrome multi-infiammatoria dei bambini (MIS-C) correlata ad infezione da SARS-CoV-2

Lo studio contribuirà a caratterizzare le basi genetiche, la patofisiologia e lo spettro clinico della MIS-C, a migliorare le strategie terapeutiche, a definire programmi di follow-up e a identificare soggetti a rischio. L'identificazione di mutazioni nei geni regolatori della risposta infiammatoria e di alterazioni immunologiche coinvolte nel processo patogenetico consentirà di precisare il ruolo di alcuni farmaci ad azione mirata sui possibili meccanismi causali, in particolare degli agenti inibitori delle citochine pro-infiammatorie. Attenzione specifica verrà rivolta alla ricerca di alterazioni congenite dell'immunità innata potenzialmente capaci di alterare la risposta immunitaria all'infezione da SARS-CoV-2. Un altro risultato atteso dello studio riguarda la risposta al quesito se la MIS-C rientri nello spettro clinico della malattia di Kawasaki, rappresentandone l'estremo più severo indotto da un virus straordinariamente aggressivo, oppure costituisca una malattia distinta rispetto alla malattia di Kawasaki. Questo quesito sarà affrontato confrontando i casi di MIS-C non soltanto, come viene fatto abitualmente, con le malattie di Kawasaki storiche osservate nell'epoca pre-COVID, ma anche con i bambini che hanno sviluppato quadri clinici di malattia di Kawasaki classica o incompleta durante la pandemia di COVID-19. Il confronto tra questi quadri clinici consentirà di stabilire se la MIS-C e la malattia di Kawasaki condividano cause genetiche e particolari meccanismi patogenetici. Alla luce delle analogie cliniche tra la MIS-C e la malattia di Kawasaki e dato che la MIS-C rappresenta la prima dimostrazione solida e consistente dell'innescò di una malattia infiammatoria sistemica da parte di un virus, i risultati della ricerca potranno fornire elementi utili a chiarire la patogenesi della malattia di Kawasaki e, in prospettiva, aprire la strada allo studio di altre malattie autoimmuni o autoinfiammatorie per le quali si sospetta la responsabilità di un agente infettivo, ma i cui meccanismi causali sono tuttora elusivi.

Tele-riabilitazione

Lo studio avrà un impatto positivo sulla presa in carico riabilitativa e diagnostica nei diversi disturbi del neuro-sviluppo in età pediatrica, sia dal punto di vista delle famiglie, che del sistema sanitario. Grazie alla raccolta dati sistematizzata all'interno di un *repository* condiviso e specificatamente creato per raccogliere i protocolli di tele-riabilitazione e di valutazione clinica, sarà possibile determinare percorsi di trattamento personalizzato direttamente a casa

del paziente, riducendone l'eccessiva ospedalizzazione e i costi sanitari conseguenti, mantenendo un elevato grado di affidabilità ed efficacia derivata da analisi statistiche su un'ampia mole di dati unificati tra i vari IRCCS aderenti. Il progetto permetterà inoltre di rispondere alle criticità che saranno evidenziate attraverso l'analisi dello stato dell'arte all'interno del tema della tele-riabilitazione e del tele-consulto in età pediatrica, sviluppando nuovi strumenti tecnologici e sensoristici per il tele-consulto e la tele-riabilitazione di cui sarà effettuata una preliminare analisi di validità.

I risultati ottenuti sosterranno l'integrazione di percorsi di tele-riabilitazione e tele-monitoraggio personalizzati, mostratisi efficaci e specifici per diverse fasce di età pediatrica e diverse patologie del neurosviluppo all'interno della tradizionale presa in carico territoriale.

OBIETTIVI SPECIFICI

Genomica delle malattie rare

Obiettivo specifico 1.1

Descrizione dell'obiettivo specifico 1.1

Valutazione clinica multidisciplinare multicentrica mediante sistemi di telemedicina, già disponibili presso i centri della rete, che consentirà di arruolare i pazienti affetti da malattie rare, ultra-rare e da quadri clinici complessi/deficit cognitivi sindromici non inquadrabili clinicamente.

<i>Indicatore (descrizione)</i>	<i>Fonte di verifica</i>	<i>Valore atteso</i>
N. pazienti discussi nell'ambito delle riunioni di telemedicina	Database dedicato	150
N. centri partecipanti alla singola riunione	Database dedicato	>6

Obiettivo specifico 1.2

Descrizione dell'obiettivo specifico 1.2

Valutazione del test genetico/genomico più informativo per il singolo soggetto: (i) analisi dei microbilanciamenti genomici mediante SNP-array e analisi WES sul trio; (ii) sequenziamento del genoma sul trio; (iii) sequenziamento del genoma e/o trascrittoma sul singolo paziente; (iv) analisi del metiloma sul singolo paziente.

<i>Indicatore (descrizione)</i>	<i>Fonte di verifica</i>	<i>Valore atteso</i>
N. pazienti arruolati per le analisi genomiche	Database dedicato	60
Tempi di completamento del <i>workflow</i> diagnostico	Database dedicato	<6 mesi

Obiettivo specifico 1.3

Descrizione dell'obiettivo specifico 1.3

Caratterizzazione del meccanismo della malattia e sviluppo di sistemi-modello *in vivo* e *in vitro*, per identificare nuovi bersagli terapeutici e testare molecole in grado di interferire con essi.

Indicatore (descrizione)	Fonte di verifica	Valore atteso
N. di sottoprogetti avviati diretti alla caratterizzazione del meccanismo di malattia	Database dedicato	5
N. di modelli malattia <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> sviluppati	Disponibilità del sistema modello di malattia	>5

Obiettivo specifico 1.4

Descrizione dell'obiettivo specifico 1.4
Creazione di un *repository* genomico dedicato.

Indicatore (descrizione)	Fonte di verifica	Valore atteso
Definizione dei campi minimi per lo sviluppo del <i>repository</i>	Report dedicato	1
Sviluppo di una interfaccia utente per l'inserimento dei dati	<i>Repository</i>	1

MILESTONES

- Milestone 1.1.1:** Raccolta standardizzata dei dati clinici e discussione multidisciplinare di >70 casi (mese 6)
- Milestone 1.1.2:** Raccolta standardizzata dei dati clinici e discussione multidisciplinare di 150 casi (mese 12)
- Milestone 1.1.3:** Selezione di 30 pazienti/nuclei familiari da arruolare nel WP2 (mese 6)
- Milestone 1.1.4:** Selezione di 60 pazienti/nuclei familiari da arruolare nel WP2 (mese 12)
- Milestone 1.2.1:** WES, WGS, TS, metiloma e *SNP-array* completato in circa 30 nuclei familiari/pazienti (mese 6)
- Milestone 1.2.2:** WES, WGS, TS, metiloma e *SNP-array* completato in circa 60 nuclei familiari/pazienti (mese 12)
- Milestone 1.2.3:** Discussione multidisciplinare dei risultati delle analisi genomiche, conclusione del *workflow* e comunicazione dei risultati (>20 casi, mese 6)
- Milestone 1.2.4:** Discussione multidisciplinare dei risultati delle analisi genomiche, conclusione del *workflow* e comunicazione dei risultati 60 casi, mese 12)
- Milestone 1.2.5:** Verifica del tasso di successo diagnostico (mese 12)
- Milestone 1.3.1:** Validazione funzionale dei dati emersi dalle analisi genomiche (2 sottoprogetti, mese 6)
- Milestone 1.3.2:** Validazione funzionale dei dati emersi dalle analisi genomiche (5 sottoprogetti, mese 12)
- Milestone 1.3.3:** Sviluppo di sistemi modello *in vitro* e *in vivo* (> 5, mese 12)
- Milestone 1.4.1:** Definizione dei criteri minimi per la creazione di un *repository* genomico (mese 6)
- Milestone 1.4.2:** Sviluppo di una interfaccia utente per il *repository* dei dati clinici e genomici (mese 12)
- Milestone 1.4.3:** Validazione del sistema e verifica delle criticità (mese 12)

OBIETTIVI SPECIFICI		
Basi genetiche della sindrome multi-infiammatoria dei bambini (MIS-C) correlata ad infezione da SARS-CoV-2		
Obiettivo specifico 2.1		
Descrizione dell'obiettivo specifico 2.1		
Caratterizzazione clinica e di laboratorio dei casi arruolati presso gli IRCCS della Rete IDEA, discussione e conferma a livello centralizzato e raccolta campioni biologici per le successive analisi.		
Indicatore (descrizione)	Fonte di verifica	Valore atteso
N. pazienti caratterizzati e arruolati per le analisi genomiche	Database dedicato	50
Tempi di completamento della caratterizzazione clinica	Database dedicato	< 6 mesi
Obiettivo specifico 2.2		
Descrizione dell'obiettivo specifico 2.2		
Sequenziamento genomico presso i centri <i>hub</i> della rete IDEA dei nuclei familiari dei pazienti pediatrici affetti da MIS-C e da malattia di Kawasaki, con analisi bioinformatiche e interpretazione dei dati genomici ottenuti, allo scopo di identificare varianti funzionalmente rilevanti specificamente arricchite tra i vari gruppi e caratterizzare le eventuali forme mendeliane di autoinfiammazione indotta dal COVID-19.		
Indicatore (descrizione)	Fonte di verifica	Valore atteso
N. nuclei familiari in cui è completata l'analisi genomica	Database dedicato	50
Tempi di completamento delle analisi genetiche	Database dedicato	<6 mesi
Obiettivo specifico 2.3		
Descrizione dell'obiettivo specifico 2.3		
Validazione delle varianti dal punto di vista genetico, biochimico e funzionale attraverso studi <i>in silico</i> e <i>in vitro</i> e caratterizzazione dei pazienti e dei loro familiari dal punto di vista immunologico, con particolare riguardo ai meccanismi correlati alla risposta infiammatoria e all'immunità adattativa.		
Indicatore (descrizione)	Fonte di verifica	Valore atteso
N. di sottoprogetti avviati diretti alla validazione funzionale di geni candidati malattia	Database dedicato	>5

N. pazienti analizzati per parametri immunologici	Database dedicato	>20
MILESTONES		
Milestone 2.1.1: Analisi database di pazienti MIS-C e malattia di Kawasaki: raccolta standardizzata dei dati clinici (mese 6)		
Milestone 2.1.2: Selezione di 50 pazienti/nuclei familiari da indirizzare verso l'obiettivo specifico 2.2 (mese 9)		
Milestone 2.2.1: WGS in 50 nuclei familiari/pazienti (mese 12)		
Milestone 2.2.2: Analisi ed interpretazione dei dati genomici con correlazione genotipo-fenotipo clinico (mese 12)		
Milestone 2.3.1: Validazione funzionale dei dati emersi dalle analisi genomiche (mese 12)		
Milestone 2.3.2: Sintesi dei dati e conclusioni su MIS-C e malattia di Kawasaki (mese 12)		
OBIETTIVI SPECIFICI		
Tele-riabilitazione		
Obiettivo specifico 3.1		
Descrizione dell'obiettivo specifico 3.1		
Creazione di un <i>repository</i> dedicato.		
Indicatore (descrizione)	Fonte di verifica	Valore atteso
Definizione dei campi minimi per lo sviluppo del <i>repository</i>	Report dedicato	1
Sviluppo di una interfaccia utente per l'inserimento dei dati	<i>Repository</i>	1
Obiettivo specifico 3.2		
Descrizione dell'obiettivo specifico 3.2		
Implementazione di <i>software</i> ed esercizi cognitivi, motori e logopedici per la tele-riabilitazione e il tele-monitoraggio dell'età evolutiva attraverso lo sviluppo di nuove applicazioni e di sistemi sensoristici associati.		
Indicatore (descrizione)	Fonte di verifica	Valore atteso
N. di nuove applicazioni tramite tecnologie ICT	Prototipi	1
Validazione delle nuove tecnologie	<i>Repository</i>	Almeno 10 soggetti
Obiettivo specifico 3.3		
Descrizione dell'obiettivo specifico 3.3		
Valutazione di fattibilità ed efficacia di percorsi di tele-riabilitazione cognitiva, motoria e comunicativo-linguistica in età pediatrica tramite tecnologia ICT.		
Indicatore (descrizione)	Fonte di verifica	Valore atteso

N. di pazienti reclutati presso ciascun IRCCS	<i>Repository</i> condiviso	Almeno 6 per centro, totale 150
N. questionari di fattibilità compilati dagli <i>stakeholders</i>	<i>Repository</i> condiviso	Almeno 16 per centro, totale 150
N. di valutazioni cliniche pre/post trattamento	<i>Repository</i> condiviso	Almeno 6 per centro, totale 150
Fattibilità dell'uso dei sistemi per la tele-riabilitazione in età pediatrica	Analisi delle risposte fornite ai questionari dagli <i>stakeholders</i>	Dati relativi ai 150 questionari analizzati
Validità di costrutto degli esercizi selezionati dalle librerie delle piattaforme di tele-riabilitazione	Analisi di correlazione statistica tra <i>outcome</i> derivati dai sistemi di tele-riabilitazione e da punteggi ottenuti ai test standardizzati	Dati relativi ai 50 pazienti arruolati
Efficacia del trattamento di tele-riabilitazione	Analisi statistica dei dati clinici pre/post trattamento per ogni soggetto	Dati relativi ai 50 pazienti arruolati

MILESTONES

Milestone 3.1: Creazione di un *repository* condiviso per la raccolta dei dati clinici e tecnologici relativi agli IRCCS aderenti alla rete, nel rispetto delle normative vigenti (mesi 12)

Milestone 3.2: Sviluppo e validazione dei nuovi sistemi tecnologici (mesi 12)

Milestone 3.3: Creazione di un protocollo condiviso per la valutazione clinica pre/post trattamento per ciascun dominio funzionale oggetto di potenziamento (mese 4)

Milestone 3.4: Creazione di protocolli di tele-riabilitazione condivisi e personalizzati attraverso la selezione di esercizi ed attività cognitive, motorie e logopediche (mese 12)

Milestone 3.5: Analisi dei dati di fattibilità ottenuti tramite la somministrazione dei questionari creati *ad hoc* somministrati ai principali *stakeholders* (mese 12)

Milestone 3.6: Analisi di correlazione tra i dati ottenuti dalla somministrazione delle prove cognitive, motorie e comunicative standardizzate e gli *output* forniti dai sistemi ICT (50 bambini, mese 12)

Milestone 3.7: Analisi dei dati ottenuti dalle valutazioni standardizzate cognitive, motorie e logopediche pre/post intervento di tele-riabilitazione domiciliare al fine di stabilirne l'efficacia nelle diverse funzioni, patologie e fasce di età in considerazione (50 bambini, mese 12)

WORKPACKAGES (WP) PROGETTO

WP 1 - Genomica delle malattie rare

WP 1.1: VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE DEI PAZIENTI "ORFANI" DI DIAGNOSI VIA TELEMEDICINA

Descrizione:

Si prevede di discutere mediante sistemi di telemedicina circa 150 pazienti affetti da quadri clinici complessi/deficit cognitivi sindromici di presunta origine genetica non inquadrati in una condizione

clinica definita, oppure affetti da una condizione clinica rara nota della quale non sono ancora state definite le basi biologiche o sono state escluse mutazioni nei geni-malattia noti. La discussione clinica dei pazienti avverrà nel corso di riunioni mensili organizzate mediante sistema di tele-consulenza con la partecipazione di delegati dei singoli IRCCS partecipanti. Sarà descritto in maniera standardizzata il fenotipo utilizzando modelli riconosciuti internazionalmente (ad es. *Human Phenotype Ontology*), e, quando necessario, sarà raccolto il relativo materiale iconografico. La casistica clinica sarà inserita su una piattaforma condivisa tra i centri, utilizzando protocolli e moduli di consenso dedicati già sviluppati nel corso delle precedenti annualità progettuali.

In base alla discussione multispecialistica, si deciderà il percorso diagnostico molecolare maggiormente informativo per il singolo paziente. In presenza di un'ipotesi diagnostica specifica sarà suggerita la relativa analisi molecolare (ad es. analisi Sanger, pannello di geni, analisi *SNP-array*). In assenza di un'ipotesi diagnostica o nel caso di una bassa resa diagnostica dei test correntemente utilizzati per la specifica condizione clinica, il paziente sarà considerato idoneo per l'arruolamento nel progetto (analisi genomica).

Inizio: 01/08/2021

Fine: 31/07/2022

Attività 1.1.1: Valutazione multicentrica di 150 pazienti mediante strumenti di telemedicina

Attività 1.1.2: Verifica del sospetto diagnostico emerso in discussione multidisciplinare mediante specifiche indagini biochimiche, strumentali e genetiche previo arruolamento

Attività 1.1.3: Selezione dei pazienti da arruolare nel WP1.2

Obiettivo/i del WP:

(1) Valutazione multicentrica di una coorte di pazienti mediante l'uso di strumenti di telemedicina ed eventuale inquadramento diagnostico condiviso da validare mediante specifiche indagini biochimiche, strumentali e genetiche.

Nel corso dell'anno di attività si prevede di valutare almeno 150 casi "orfani" di diagnosi. Ogni centro partecipante contribuirà con almeno 15 casi alla valutazione multidisciplinare collegiale.

(2) Definizione di una coorte di pazienti non inquadrabili clinicamente o affetti da una condizione clinica rara nota della quale non sono ancora state definite le basi biologiche o sono state escluse mutazioni nei geni-malattia noti. Questi pazienti e i loro nuclei familiari saranno considerati idonei e arruolabili per le analisi genomiche combinate (WP1.2).

Nel corso dell'anno di attività si prevede di identificare almeno 60 pazienti "orfani" di diagnosi idonei per le analisi genomiche combinate.

IRCCS WP leader:

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (referente: Marco Tartaglia)

IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo (referente: Paolo Gasparini)

IRCCS coinvolti:

IRCCS Istituto Giannina Gaslini (referente: Domenico Coviello)

IRCCS Eugenio Medea (referente: Maria Teresa Bassi)

IRCCS Associazione Oasi Maria SS. ONLUS (referente: Corrado Romano)

IRCCS Fondazione Stella Maris (referente: Filippo Santorelli)

IRCCS Ospedale San Raffaele (referente: Alessandro Aiuti)

IRCCS Fondazione Mondino - Istituto Neurologico Nazionale (referente: Enza Maria Valente)

IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli (referente: Giuseppe Zampino)

IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta (referente: Franco Taroni)

MILESTONES

Milestone 1.1.1: Raccolta standardizzata dei dati clinici e discussione multidisciplinare di >70 casi (mese 6)

Milestone 1.1.2: Raccolta standardizzata dei dati clinici e discussione multidisciplinare di 150 casi (mese 12)

Milestone 1.1.3: Selezione di 30 pazienti/nuclei familiari da arruolare nel WP2 (mese 6)

Milestone 1.1.4: Selezione di 60 pazienti/nuclei familiari da arruolare nel WP2 (mese 12)

Risultati attesi:

- (1) Riunioni periodiche di discussione dei casi clinici mediante un sistema di teleconsulenza per la valutazione clinica multidisciplinare;
- (2) Definizione di un protocollo condiviso di valutazione clinica;
- (3) Valutazione collegiale multidisciplinare via teleconsulenza di almeno 150 casi “orfani” di diagnosi, inclusa una coorte di 60 pazienti idonei per le analisi genomiche combinate (WP2).

Deliverables:

D 1.1.1: 6 riunioni di discussione casi clinici (mese 6)

D 1.1.2: 12 riunioni di discussione casi clinici (mese 12)

D 1.1.3: Valutazione multicentrica di >70 pazienti (mese 6)

D 1.1.4: Valutazione multicentrica di 150 pazienti (mese 12)

D 1.1.5: Arruolamento di 30 nuclei familiari/pazienti (mese 6)

D 1.1.6: Arruolamento di 60 nuclei familiari/pazienti (mese 12)

WP 1.2 - ANALISI GENOMICHE

Descrizione:

Le analisi -omiche (*SNP-array*, WES, WGS, TS e metiloma) saranno eseguite presso 4 centri proponenti (UO1, UO2, UO3 e UO7, vedi Tabella “IRCCS attuatori”). Si prevede che le UO1 e UO2 effettueranno il sequenziamento del genoma e dell’esoma di 20 nuclei familiari e il sequenziamento del trascrittoma di 20 pazienti, ciascuna. Le UO3 e UO7 garantiranno il sequenziamento del genoma e dell’esoma di 10 nuclei familiari e il sequenziamento del trascrittoma di 10 pazienti, ciascuna. L’analisi *SNP-array* verrà condotta, ove necessario, presso la UO2, mentre l’analisi del metiloma verrà condotta presso l’UO1. L’attività di sequenziamento sarà condotta con l’uso di piattaforme di sequenziamento già in dotazione presso gli IRCCS partecipanti secondo protocolli precedentemente condivisi tra i centri. Le analisi dei dati genomici prodotti saranno effettuate mediante le pipeline bioinformatiche già condivise dagli IRCCS partecipanti e i risultati ottenuti verranno discussi collegialmente, al fine di ottimizzare le procedure analitiche con impatto positivo sul tasso di successo diagnostico.

L’interazione tra i *teams* sarà diretta ad implementare i *workflow* di annotazione, filtraggio, prioritizzazione e interpretazione, per standardizzare e massimizzare la resa diagnostica e a sviluppare nuove *pipeline* bioinformatiche per l’analisi dei dati prodotti, tenendo in considerazione modelli di trasmissione non-mendeliani.

La stretta interazione con il *team* clinico permetterà la rapida rivalutazione clinica e di laboratorio dei pazienti per la validazione dell’ipotesi diagnostica raggiunta su base molecolare.

Inizio: 01/08/2021

Fine: 31/07/2022

<p>Attività 1.2.1: Sviluppo e condivisione delle <i>pipeline</i> analitiche</p> <p>Attività 1.2.2: Esecuzione WES sui pazienti/famiglie arruolate</p> <p>Attività 1.2.3: Esecuzione WGS sui pazienti/famiglie arruolate</p> <p>Attività 1.2.4: Esecuzione TS sui pazienti arruolati</p> <p>Attività 1.2.5: Esecuzione metiloma sui pazienti arruolati</p> <p>Attività 1.2.6: Esecuzione <i>SNP-array</i> sui pazienti arruolati</p>
<p>Obiettivo/i del WP:</p> <p>(1) Nell'anno di attività si prevede di effettuare il sequenziamento dell'esoma, del genoma, del trascrittoma e l'analisi del metiloma e lo <i>SNP-array</i> su 60 pazienti (TS e metiloma)/nuclei familiari (WGS, WES e <i>SNP-array</i>). Le UO1 e UO2 garantiranno le analisi su 20 nuclei familiari/probandi, ciascuna; le UO3 e UO7 assicureranno le analisi su 10 nuclei familiari/pazienti, ciascuna. L'analisi <i>SNP-array</i> sarà condotta, ove necessario, presso la UO2, mentre l'analisi del metiloma verrà condotta presso l'UO1. L'indicatore sarà rappresentato dal numero di analisi genomiche completate.</p> <p>(2) Validazione del <i>workflow</i> analitico condiviso per i dati di sequenziamento genomico sviluppato nell'ambito della RCR 2019 e RCR 2020. La disponibilità delle <i>pipeline</i> per la produzione e analisi dei dati WES/WGS/TS/metiloma/<i>SNP-array</i> ne costituisce il relativo indicatore.</p> <p>(3) Sviluppo di <i>pipeline</i> bioinformatiche per l'analisi dei dati genomici secondo modelli di trasmissione di malattia non-mendeliani. Tale attività potrà essere verificata dalla disponibilità delle <i>pipeline</i> analitiche.</p>
<p>IRCCS WP leader: IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (referente: Marco Tartaglia) IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo (referente: Paolo Gasparini)</p> <p>IRCCS coinvolti: IRCCS Istituto Giannina Gaslini (referente: Domenico Coviello) IRCCS Ospedale San Raffaele (referente: Alessandro Aiuti)</p>
<p>MILESTONES</p> <p>Milestone 1.2.1: WES, WGS, TS, metiloma e <i>SNP-array</i> completato in circa 30 nuclei familiari/pazienti (mese 6)</p> <p>Milestone 1.2.2: WES, WGS, TS, metiloma e <i>SNP-array</i> completato in circa 60 nuclei familiari/pazienti (mese 12)</p> <p>Milestone 1.2.3: Discussione multidisciplinare dei risultati delle analisi genomiche, conclusione del <i>workflow</i> e comunicazione dei risultati (>20 casi, mese 6)</p> <p>Milestone 1.2.4: Discussione multidisciplinare dei risultati delle analisi genomiche, conclusione del <i>workflow</i> e comunicazione dei risultati 60 casi, mese 12)</p> <p>Milestone 1.2.5: Verifica del tasso di successo diagnostico (mese 12)</p>
<p>Risultati attesi:</p> <p>(1) Messa in opera e applicazione di un <i>workflow</i> diagnostico dedicato ai pazienti affetti da malattie rare e orfani di diagnosi diretto a ridurre i tempi di risposta e a massimizzare la resa diagnostica.</p> <p>Deliverables:</p> <p>D 1.2.1: WES, WGS, TS, metiloma e <i>SNP-array</i> completato in circa 30 nuclei familiari/pazienti (mese 6)</p> <p>D 1.2.2: WES, WGS, TS, metiloma e <i>SNP-array</i> completato in circa 60 nuclei familiari/pazienti (mese 12)</p>

- D 1.2.3:** Discussione multidisciplinare dei risultati delle analisi genomiche, conclusione del *workflow* e comunicazione dei risultati in circa 20 casi (mese 6)
- D 1.2.4:** Discussione multidisciplinare dei risultati delle analisi genomiche, conclusione del *workflow* e comunicazione dei risultati in circa 60 casi (mese 6)
- D 1.2.5:** Validazione e implementazione di almeno 2 nuove *pipeline* bioinformatiche (mese 6)
- D 1.2.6:** Analisi e discussione dei dati genomici di 60 pazienti con le nuove *pipeline* bioinformatiche sviluppate (mese 12)

WP1.3 – VALIDAZIONE FUNZIONALE

Descrizione:

E' atteso che il programma permetterà di identificare nuovi geni-malattia, caratterizzare clinicamente nuove entità nosologiche e migliorare la definizione della storia naturale, della variabilità clinica e dell'eterogeneità genetica delle malattie rare e ultra-rare. Inoltre, i risultati che emergeranno contribuiranno a definire il meccanismo della malattia sotteso ad un sottogruppo di condizioni identificate nei pazienti arruolati, e di sviluppare protocolli di terapia personalizzata, attraverso l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici e di molecole capaci di interferire con il processo biologico alterato, permettendo di testare il loro possibile utilizzo direttamente sulle cellule dei pazienti o sui modelli di malattia che saranno generati.

Nel caso di nuovi geni-malattia o di nuove associazioni genotipo-fenotipo si attiveranno fasi di validazione clinica (basata su *networking* [ad es. *GeneMatcher*]) e funzionale. Quest'ultima sarà condotta mediante approcci complementari di analisi *in silico*, *in vitro* e *in vivo* e si baserà su tecnologie, metodiche e competenze già disponibili presso le strutture proponenti.

Inizio: 01/08/2021

Fine: 31/07/2022

Attività 1.3.1: Identificazione di un sottogruppo di progetti per i quali avviare studi di validazione clinica e funzionale a partire dai risultati delle analisi genomiche effettuate nel WP2.

Attività 1.3.2: Studio del meccanismo di malattia e definizione di un *workflow* di validazione funzionale adeguato per lo specifico sottoprogetto.

Attività 1.3.3: Sviluppo di sistemi modello *in silico*

Attività 1.3.4: Sviluppo di sistemi modello *in vitro* (e.g., linee primarie, iPSCs)

Attività 1.3.5: Sviluppo di sistemi modello *in vivo* (e.g., *D. rerio*, *C. elegans*)

Attività 1.3.6: Analisi dell'impatto sul fenotipo cellulare e/o animale di molecole in grado di interferire con il meccanismo di malattia.

Obiettivo/i del WP:

(1) Si anticipa la possibile identificazione di nuovi geni-malattia e/o la caratterizzazione clinica di nuove entità nosologiche.

(2) L'attività dei diversi centri sarà rivolta inoltre a migliorare la definizione della storia naturale e della variabilità clinica di condizioni note a bassa prevalenza.

(3) Saranno sviluppati sistemi modello per la validazione funzionale dei dati emersi dalle analisi genomiche volti a caratterizzare il meccanismo di malattia e a testare il possibile *rescue* del fenotipo cellulare e/o animale grazie all'utilizzo di molecole che interferiscano con il processo biologico alterato per l'avvio di protocolli di medicina personalizzata che in alcuni casi potrebbero essere trasferiti rapidamente al letto del paziente.

IRCCS WP leader:

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (referente: Marco Tartaglia)

IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo (referente: Paolo Gasparini)

IRCCS coinvolti:

IRCCS Istituto Giannina Gaslini (referente: Domenico Coviello)

IRCCS Eugenio Medea (referente: Maria Teresa Bassi)

IRCCS Associazione Oasi Maria SS. ONLUS (referente: Corrado Romano)

IRCCS Fondazione Stella Maris (referente: Filippo Santorelli)

IRCCS Ospedale San Raffaele (referente: Alessandro Aiuti)

IRCCS Fondazione Mondino - Istituto Neurologico Nazionale (referente: Enza Maria Valente)

IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli (referente: Giuseppe Zampino)

IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta (referente: Franco Taroni)

MILESTONES

Milestone 1.3.1: Validazione funzionale dei dati emersi dalle analisi genomiche (2 sottoprogetti, mese 6)

Milestone 1.3.2: Validazione funzionale dei dati emersi dalle analisi genomiche (5 sottoprogetti, mese 12)

Milestone 1.3.3: Sviluppo di sistemi modello *in vitro* e *in vivo* (> 5, mese 12)

Risultati attesi:

In base ai risultati ottenuti nel corso delle precedenti annualità si anticipa la possibilità di identificare nuovi geni-malattia e di caratterizzare clinicamente nuove entità nosologiche oltre che migliorare la comprensione della storia naturale e della variabilità clinica di alcune condizioni note a bassa prevalenza. Nell'era della medicina di precisione comprendere il meccanismo di malattia è un prerequisito essenziale per avviare programmi finalizzati a sviluppare sistemi modello da utilizzare per identificare molecole in grado di interferire con la deregolazione cellulare sottesa e modulare il fenotipo cellulare/animale.

Deliverables:

D 1.3.1: Identificazione di 10 casi per i quali i risultati delle analisi genomiche potrebbero beneficiare di studi di validazione clinica e funzionale (mese 6)

D 1.3.2: Selezione di 2 sottoprogetti meritevoli di approfondimento funzionale per i quali sono disponibili *tool* di validazione presso gli IRCCS proponenti (mese 6)

D 1.3.3: Selezione di 5 sottoprogetti meritevoli di approfondimento funzionale per i quali sono disponibili *tool* di validazione presso gli IRCCS proponenti (mese 12)

D 1.3.4: Sviluppo di almeno 5 sistemi modello *in silico*, *in vitro* e/o *in vivo* per testare le ipotesi emerse sul meccanismo di malattia (mese 12)

D 1.3.5: Selezione e test delle eventuali molecole disponibili per la modulazione del fenotipo cellulare e/o animale (mese 12). Non è possibile anticipare il reale raggiungimento di tale *deliverable* che dipenderà completamente dai meccanismi di malattia sottesi alle specifiche condizioni identificate nel corso del progetto

WP1.4 – SVILUPPO DI UN REPOSITORY GENOMICO

Descrizione:

Allineandosi con le richieste formulate internazionalmente dall'iniziativa "Beyond 1 Million Genomes" (B1MG), riprese e focalizzate da una più recente iniziativa comunitaria ("The Genome of Europe", GoE), entrambi bracci operativi del progetto 1+MG, e all'iniziativa degli Istituti Virtuali di Patologia della Rete Italiana degli IRCCS – Health Big Data, HBD), sarà sviluppato un *repository* genomico condiviso tra i centri afferenti alla Rete, in grado di rispondere alla direttiva comunitaria GDPR. Tale *repository* consentirà di raccogliere dati clinici codificati mediante sistemi di ontologia internazionalmente riconosciuta (ad es. *Human Phenotype Ontology* - HPO) e dati genomici oltre che immagini strumentali e iconografia dei pazienti. Il sistema sarà in grado di interfacciarsi con strumenti di intelligenza artificiale per la stratificazione dei pazienti sia a livello clinico che genomico.

Inizio: 01/08/2021

Fine: 31/07/2022

Attività 1.4.1: Definizione di un *dataset* minimo di dati clinici e molecolari da includere nel *repository*.

Attività 1.4.2: Verifica della *compliance* del sistema in corso di sviluppo con le direttive del GDPR.

Attività 1.4.3: Sviluppo di una interfaccia utente di facile utilizzo per il caricamento dei dati clinici e genomici.

Attività 1.4.4: Test e validazione del sistema sviluppato.

Obiettivo/i del WP:

Il presente WP si propone di creare un sistema di raccolta e analisi dei dati clinici e genomici che possa essere condiviso in rete dai centri partecipanti e che risponda ai requisiti minimi richiesti dal GDPR. Nonostante la diffusione delle analisi genomiche su larga scala, non è al momento disponibile un sistema condiviso in grado di stratificare i pazienti sulla base del fenotipo clinico e della sua associazione con i dati genomici disponibili. Lo sviluppo di tale sistema è requisito essenziale per sviluppare sistemi di intelligenza artificiale che possano facilitare l'utilizzo combinato degli approcci -omici nella pratica clinica. Inoltre la messa a sistema delle informazioni disponibili consentirà di creare una massa critica per la definizione dello spettro fenotipico e della storia naturale delle patologie rare e ultra-rare identificate nei pazienti arruolati nel programma. Il sistema potrà inoltre prevedere nella fase di sviluppo una prima analisi *in silico* delle varianti identificate a supporto della prioritizzazione dei dati genomici collezionati.

IRCCS WP leader:

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (referente: Marco Tartaglia)

IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo (referente: Paolo Gasparini)

IRCCS coinvolti:

IRCCS Istituto Giannina Gaslini (referente: Domenico Coviello)

IRCCS Eugenio Medea (referente: Maria Teresa Bassi)

IRCCS Associazione Oasi Maria SS. ONLUS (referente: Corrado Romano)

IRCCS Fondazione Stella Maris (referente: Filippo Santorelli)

IRCCS Ospedale San Raffaele (referente: Alessandro Aiuti)

IRCCS Fondazione Mondino - Istituto Neurologico Nazionale (referente: Enza Maria Valente)

IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli (referente: Giuseppe Zampino)

IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta (referente: Franco Taroni)

MILESTONES

Milestone 1.4.1: Definizione dei criteri minimi per la creazione di un *repository* genomico (mese 6).

Milestone 1.4.2: Sviluppo di una interfaccia utente per il *repository* dei dati clinici e genomici (mese 12).

Milestone 1.4.3: Validazione del sistema e verifica delle criticità (mese 12).

Risultati attesi:

A termine dell'annualità progettuale è prevista la disponibilità del *repository* per una successiva fase di validazione e implementazione.

Deliverables:

D 1.4.1: Revisione critica dei database disponibili e della documentazione normativa a supporto (mese 3).

D 1.4.2: Definizione dei criteri minimi per la creazione di un *repository* genomico (mese 6).

D 1.4.3: Sviluppo del sistema di *storage* e dell'interfaccia grafica (mese 12).

D 1.4.4: Inserimento dei dati clinici e genomici dei 60 pazienti arruolati nel WP2 per una fase di test del sistema (mese 12).

WP2 - Basi genetiche della sindrome multi-infiammatoria dei bambini (MIS-C) correlata ad infezione da SARS-CoV-2

WP 2.1: ARRUOLAMENTO E CAMPIONAMENTO

Descrizione:

La popolazione in studio sarà arruolata tra i pazienti seguiti presso gli IRCCS della Rete IDEA, in uno studio non interventistico, sia sui casi di malattia già noti, sia sui nuovi casi, e sarà caratterizzata dal punto di vista clinico e di laboratorio. I casi verranno discussi e confermati a livello centralizzato secondo la classificazione internazionale in modo da avere una popolazione bene definita per gli studi genetici. In particolare, i casi di MIS-C dovranno soddisfare i criteri della "*case definition*" internazionale per questa patologia [2.1,2.2], mentre i pazienti con malattie di Kawasaki dovranno soddisfare i criteri classificativi dell'*American Heart Association* (AHA) per le forme complete o incomplete [2.16]. La correlazione dei casi osservati durante la pandemia di COVID-19 con il SARS-CoV-2 sarà verificata attraverso la valutazione dei dati anamnestici, in particolare dei risultati dei tamponi antigenici e molecolari, delle sierologie e della eventuale esposizione a familiari o altri possibili contatti affetti da SARS-CoV-2. La discussione clinica dei pazienti avverrà nel corso di riunioni mensili organizzate mediante sistemi di teleconsulenza con la partecipazione di rappresentanti dei centri partecipanti. I dati della casistica clinica verranno inseriti in una piattaforma informatica costruita *ad hoc*.

Inizio: 01/08/2021

Fine: 31/07/2022

Attività 2.1.1 Arruolamento di 50 pazienti con valutazione clinica e di laboratorio (mese 6).

Attività 2.1.2 Discussione multicentrica e conferma della eleggibilità alla fase successiva (mese 9).

<p>Obiettivo/i del WP:</p> <p>Caratterizzazione clinica e di laboratorio dei casi arruolati presso gli IRCCS della Rete IDEA, discussione e conferma a livello centralizzato e raccolta campioni biologici per le successive analisi.</p>
<p>IRCCS WP leader: IRCCS Istituto Giannina Gaslini (referente: Angelo Ravelli)</p> <p>IRCCS coinvolti: IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo (referente: Paolo Gasparini) IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (referente: Marco Tartaglia) IRCCS Ospedale San Raffaele (referente: Alessandro Aiuti) IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli (referente: Giuseppe Zampino)</p>
<p>MILESTONES</p> <p>Milestone 2.1.1: Analisi database di pazienti MIS-C e malattia di Kawasaki: raccolta standardizzata dei dati clinici (mese 6).</p> <p>Milestone 2.1.2: Selezione di 50 pazienti/nuclei familiari da indirizzare verso l'obiettivo specifico (mese 9).</p>
<p>Risultati attesi:</p> <p>Riunioni periodiche di analisi dei casi clinici mediante un sistema di teleconsulenza. Identificazione di una coorte di 50 pazienti con MIS-C o malattia di Kawasaki osservati prima o durante la pandemia di COVID-19. Costruzione di una piattaforma informatica dedicata all'inserimento dei dati clinici, di laboratorio e genetici dei pazienti arruolati.</p> <p>Deliverables:</p> <p>D 2.1.1: 6 riunioni di discussione casi clinici (mese 6).</p> <p>D 2.1.2: Valutazione multicentrica di 50 pazienti (mese 6).</p> <p>D 2.1.3: Arruolamento di 50 nuclei familiari/pazienti per analisi successive (mese 9).</p>
<p>WP 2.2: ANALISI GENOMICHE</p>
<p>Descrizione:</p> <p>Le analisi di WGS verranno eseguite presso i centri proponenti (UO1, UO2 e UO7, vedi Tabella "IRCCS attuatori"). Si prevede che la UO7 effettuerà il sequenziamento del genoma di 30 nuclei familiari mentre le UO1 e UO2 il sequenziamento di 10 nuclei familiari ciascuna. L'attività di sequenziamento sarà condotta con l'uso di piattaforme di sequenziamento già in dotazione presso gli IRCCS partecipanti secondo protocolli precedentemente condivisi tra i centri.</p> <p>Le analisi dei dati genomici prodotti saranno effettuate mediante le <i>pipeline</i> bioinformatiche già condivise dagli IRCCS partecipanti e i risultati ottenuti verranno discussi collegialmente al fine di ottimizzare le procedure analitiche con impatto positivo sul tasso di successo diagnostico. L'interazione tra i <i>teams</i> sarà diretta ad implementare il <i>workflow</i> di annotazione, filtraggio, prioritizzazione e interpretazione per standardizzare la resa di identificazione dei geni candidati alla suscettibilità alla MIS-C e/o alla sindrome di Kawasaki.</p> <p>La stretta interazione con il team clinico permetterà la rapida rivalutazione clinica e di laboratorio dei pazienti per la validazione dell'ipotesi scientifica raggiunta su base molecolare. Saranno in particolare analizzate le varianti nei geni coinvolti: 1) nella risposta immunitaria ai virus; 2) nell'infiammazione; 3) nelle malattie autoinfiammatorie; 4) nelle vasculiti o nelle miocarditi; 5) i geni in precedenza coinvolti nella malattia di Kawasaki.</p>

Le varianti identificate saranno confrontate con i database dei consorzi internazionali, ad esempio COVID-HGE, di cui fanno parte l'OPBG e l'OSR che includono controlli COVID-19 (severi e non, adulti e pediatrici) e controlli sani.

Inizio: 01/08/2021

Fine: 31/07/2022

Attività 2.2.1 Esecuzione del WGS sui pazienti/famiglie arruolate (mese 12).

Attività 2.2.2 Analisi bioinformatica ed interpretazione dei dati (mese 12).

Obiettivo/i del WP:

Nell'anno di attività si prevede di effettuare il sequenziamento del genoma su 50 pazienti affetti da MIS-C o malattia di Kawasaki classica identificati sia nel corso della pandemia di COVID-19, sia in precedenza, attraverso uno studio retrospettivo sui casi noti, sia in prospettiva, sui nuovi casi arruolati nel 2021. L'UO7 garantirà l'analisi su 30 nuclei familiari/pazienti mentre le UO1 e UO2 garantiranno le analisi su 10 nuclei familiari/probandi, ciascuna. L'indicatore sarà rappresentato dal numero delle analisi genomiche completate. Le analisi bioinformatiche e l'interpretazione dei dati genomici consentiranno di identificare le varianti funzionalmente rilevanti specificamente arricchite tra i vari gruppi e caratterizzare le eventuali forme mendeliane di autoinfiammazione indotta da Covid-19.

IRCCS WP leader:

IRCCS Istituto Giannina Gaslini (referente: Angelo Ravelli)

IRCCS coinvolti:

IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo (referente: Paolo Gasparini)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (referente: Marco Tartaglia)

IRCCS Ospedale San Raffaele (referente: Alessandro Aiuti)

IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli (referente: Giuseppe Zampino)

MILESTONES

Milestone 2.2.1: WGS su 50 nuclei familiari/pazienti (mese 12).

Milestone 2.2.2: Analisi ed interpretazione dei dati genomici con correlazione genotipo-fenotipo clinico (mese 12).

Risultati attesi:

Identificazione di geni candidati alla suscettibilità per la MIS-C associata a COVID-19 e per la malattia di Kawasaki. Se l'indagine genomica non confermasse il coinvolgimento di varianti in singoli geni nella patogenesi del MIS-C, dovrebbe essere ipotizzato un meccanismo oligo-poligenico e/o multifattoriale.

Deliverables:

D 2.2.1: Esecuzione di WGS in circa 10 nuclei familiari/pazienti (mese 9).

D 2.2.2: Esecuzione di WGS in circa 50 nuclei familiari/pazienti (mese 12).

WP 2.3: VALIDAZIONI FUNZIONALI E PROFILI IMMUNOLOGICI

Descrizione:

L'ipotesi di lavoro è che la suscettibilità alla MIS-C sia conferita da geni diversi associati a *pathway* coinvolte nelle difese immunitarie e nell'autoinfiammazione. Dopo avere identificato i geni candidati sarà effettuata la validazione funzionale mediante approcci complementari di analisi *in silico* ed *in vitro* che si baserà su tecnologie, metodiche e competenze già disponibili presso le strutture proponenti. Saranno eseguiti in particolare: i) studi di espressione di geni candidati nelle cellule di pazienti; ii) saranno create linee cellulari mutate (KO o con variante) mediante *editing* genomico; iii) saranno trasdotte linee cellulari KO per il gene di interesse con vettori virali codificanti il gene con la variante patogenetica o il gene selvatico; iv) saranno effettuati studi di localizzazione cellulare delle varianti di rilevanza patogenetica.

I pazienti e i loro familiari saranno caratterizzati dal punto di vista immunologico, ponendo particolare attenzione ai meccanismi correlati alla risposta infiammatoria e all'immunità adattativa. Gli studi immunologici nei pazienti consentiranno di identificare i sottogruppi dei pazienti con caratteristiche specifiche e di validare i risultati degli studi funzionali sui geni candidati.

Inizio: 01/08/2021

Fine: 31/07/2022

Attività 2.3.1: Identificazione di un sottogruppo di pazienti sui quali avviare studi di validazione funzionale a partire dai risultati delle analisi genomiche effettuate nel WP2.2 (mese 6).

Attività 2.3.2: Studi biochimici e funzionali sulle cellule dei pazienti e sui mutanti generati *in vitro* (mese 12).

Attività 2.3.3: Studi immunologici sui pazienti e sui familiari (mese 12).

Obiettivo/i del WP:

Obiettivo del WP è la validazione delle varianti dal punto di vista genetico, biochimico e funzionale attraverso studi *in silico* ed *in vitro* e la caratterizzazione dei pazienti e i loro familiari dal punto di vista immunologico, con particolare riguardo ai meccanismi correlati alla risposta infiammatoria e all'immunità adattativa.

IRCCS WP leader:

IRCCS Istituto Giannina Gaslini (referente: Angelo Ravelli)

IRCCS Ospedale San Raffaele (referente: Alessandro Aiuti)

IRCCS coinvolti:

IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo (referente: Paolo Gasparini)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (referente: Marco Tartaglia)

IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli (referente: Giuseppe Zampino)

MILESTONES

Milestone 2.3.1: Validazione funzionale dei dati emersi dalle analisi genomiche (mese 12).

Milestone 2.3.2: Sintesi dei dati e conclusioni su MIS-C e malattia di Kawasaki (mese 12).

Risultati attesi:

E' atteso che il progetto permetta di identificare geni candidati alla suscettibilità alla malattia MIS-C associata a COVID-19, secondo varie ipotesi/modelli di trasmissione genetica. L'identificazione di fenotipi immunologici potrebbe consentire di classificare i pazienti in sottogruppi sulla base di caratteristiche specifiche. In ultima analisi la ricaduta dei risultati che emergeranno dagli studi di valutazione funzionale ed immunologica contribuiranno a definire il meccanismo della malattia alla base della condizione clinica e, in prospettiva, a sviluppare protocolli di terapia personalizzata.

Deliverables:

D 2.3.1: Avvio della validazione funzionale dei dati emersi dalle analisi genomiche (5 sottoprogetti, mese 9).

D 2.3.2: Completamento degli studi immunologici in >20 pazienti (mese 12).

WP3 - Tele-riabilitazione

WP 3.1 – Sviluppo di un *repository* clinico e tecnologico

Descrizione:

Verrà sviluppato un *repository* degli esiti clinici e dei sistemi per la riabilitazione, relativi alle librerie di esercizi organizzate in base alle funzioni cognitive, motorie e comunicativo-linguistiche implicate. Tale database sarà condiviso tra i centri afferenti alla Rete e sarà in costruito secondo la normativa comunitaria GDPR.

Inizio: 01/08/2021

Fine: 31/07/2022

Attività 3.1.1: Definizione di un *dataset* minimo di dati clinici da includere nel *repository* (mese 1-6).

Attività 3.1.2: Definizione di un *dataset* minimo di esiti clinici ottenuti dai test standardizzati da includere nel *repository* (mese 1-6).

Attività 3.1.3: Definizione di un *dataset* minimo di risultati tecnologici ottenuti dai *report* delle attività di riabilitazione proposte nel periodo di trattamento (mese 1-6).

Attività 3.1.4: Verifica della *compliance* del sistema in corso di sviluppo con le direttive del GDPR (mese 6).

Attività 3.1.5: Sviluppo di una interfaccia utente di facile utilizzo per il caricamento dei dati clinici e tecnologici (mese 1-12).

Attività 3.1.6: Test e validazione del sistema sviluppato (mese 7-12).

Obiettivo/i del WP:

Il presente WP si propone di creare un sistema di raccolta e analisi dei dati clinici e tecnologici da condividere in Rete tra i centri partecipanti e rispondente ai requisiti minimi richiesti dal GDPR. Non è infatti al momento disponibile un sistema condiviso in grado di integrare i dati ottenuti dalla valutazione clinica attraverso test standardizzati con gli *outcome* derivati dai *report* forniti dai sistemi tecnologici durante il periodo di tele-riabilitazione. Lo sviluppo di tale sistema è requisito essenziale per analizzare l'efficacia e la fattibilità dei sistemi attualmente disponibili, e per sviluppare nuovi sistemi in grado di sostenere percorsi di tele-consulento e tele-riabilitazione con elevato grado di efficacia e affidabilità.

<p>IRCCS WP leader: IRCCS Fondazione Stella Maris (referente: Giovanni Cioni, Giuseppina Sgandurra)</p> <p>IRCCS coinvolti: IRCCS Associazione Oasi Maria SS. ONLUS - Troina (referente: Maurizio Elia) IRCCS Eugenio Medea - Bosisio Parini - Lecco (referente: Alessandra Bardoni) IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma (referente: Enrico Castelli) IRCCS Carlo Besta - Milano (referente: Emanuela Pagliano) IRCCS Mondino - Pavia (referente: Renato Borgatti) IRCCS Gaslini - Genova (referente: Paolo Moretti) IRCCS Gemelli - Roma (referente: Eugenio Mercuri) IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano (referente: Sandro Iannaccone)</p> <p>IRCCS della RIN che già partecipavano a precedente progetto e che si assoceranno al progetto senza budget: IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - Milano (referente: Ilaria Olivieri) IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo - Messina (referente: Emanuela Mazzon) IRCCS San Raffaele Pisana - Roma (referente: Claudia Condoluci)</p>
<p>MILESTONES</p> <p>Milestone 3.1.1: Definizione dei criteri minimi per la creazione di un <i>repository</i> clinico e tecnologico (mese 6).</p> <p>Milestone 3.1.2: Sviluppo di una interfaccia utente per il <i>repository</i> dei dati clinici e tecnologici (mese 12).</p> <p>Milestone 3.1.3: Validazione del sistema e verifica delle criticità (mese 12).</p>
<p>Risultati attesi:</p> <p>Al termine dell'annualità progettuale è prevista la disponibilità del <i>repository</i> per una successiva fase di validazione e implementazione.</p> <p>Deliverables:</p> <p>D 3.1.1: Revisione critica dei database disponibili e della documentazione normativa a supporto (mese 3).</p> <p>D 3.1.2: Definizione dei criteri minimi per la creazione di un <i>repository</i> clinico e tecnologico (mese 6).</p> <p>D 3.1.3: Sviluppo del sistema di <i>storage</i> e dell'interfaccia grafica (mese 12).</p> <p>D 3.1.4: Inserimento dei dati clinici e tecnologici dei 50 pazienti arruolati nel WP3 per una fase di test del sistema (mese 12).</p>
<p>WP 3.2 - Nuove tecnologie per il tele-consulto e la tele-riabilitazione</p>
<p>Descrizione:</p> <p>Sulla base dei dati ottenuti durante le attività del precedente WP e dall'analisi della letteratura sul tema saranno individuati i sistemi di tele-monitoraggio e tele-riabilitazione disponibili commercialmente. In particolare, ci si concentrerà su quelli correntemente utilizzati dai <i>partner</i> clinici per individuare come potrebbero essere arricchiti, mediante ulteriori sensori (ambientali e/o indossabili) e con dati complementari rispetto a quelli già disponibili (in grado di fornire informazioni sui distretti corporei non monitorati o aumentando le informazioni sugli stessi). Ci si propone di rispondere alle esigenze emerse</p>

da questa analisi tramite lo sviluppo di nuove applicazioni che permettano l'integrazione di nuovi dispositivi sensorizzati per estrarre dati quantitativi ed affidabili dell'attività dei soggetti.

Inizio: 01/08/2021

Fine: 31/07/2022

Attività 3.2.1 Analisi dei dati raccolti nel *repository* appositamente creato nel precedente WP (mese 1-6).

Attività 3.2.2 Analisi della letteratura scientifica e di mercato relativa ai sistemi di tele-monitoraggio e tele-valutazione in età pediatrica (mese 1-3).

Attività 3.2.3 Sviluppo di nuove applicazioni e sensori basate su soluzioni tecnologiche innovative (mese 1-12).

Attività 3.2.4 Validazione dei nuovi dispositivi in un sottogruppo di almeno 10 soggetti (mese 10-12).

Obiettivo/i del WP:

Creazione e validazione di nuove soluzioni tecnologiche (anche attraverso subcontratti) per lo sviluppo di applicazioni e sensori indossabili capaci di monitorare ed integrare all'interno di percorsi di tele-riabilitazione dati quantitativi ulteriori e specifici, in grado di approfondire i processi cognitivi, motori e logopedici dei diversi profili funzionali dei bambini arruolati.

IRCCS WP leader:

IRCCS Fondazione Stella Maris (referente: Giovanni Cioni, Giuseppina Sgandurra)

IRCCS coinvolti:

IRCCS Associazione Oasi Maria SS. ONLUS - Troina (referente: Maurizio Elia)

IRCCS Eugenio Medea - Bosisio Parini - Lecco (referente: Alessandra Bardoni)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma (referente: Enrico Castelli)

IRCCS Carlo Besta - Milano (referente: Emanuela Pagliano)

IRCCS Mondino - Pavia (referente: Renato Borgatti)

IRCCS Gaslini - Genova (referente: Paolo Moretti)

IRCCS Gemelli - Roma (referente: Eugenio Mercuri)

IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano (referente: Sandro Iannaccone)

IRCCS della RIN che già partecipavano a precedente progetto e che si assoceranno al progetto senza budget:

IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - Milano (referente: Ilaria Olivieri)

IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo - Messina (referente: Emanuela Mazzon)

IRCCS San Raffaele Pisana - Roma (referente: Claudia Condoluci)

MILESTONES

Milestone 3.2.1 Analisi dei dati disponibili provenienti dalla letteratura e dal *repository* creato nel WP precedente ed identificazione delle principali criticità (mese 6).

Milestone 3.2.2 Sviluppo e implementazioni di nuovi sistemi tecnologici e sensoristici in grado di rispondere alle criticità evidenziate (mese 10).

Milestone 3.2.3 Validazione delle tecnologie sviluppate in almeno 10 pazienti (mese 12).

Risultati attesi:

Al termine dell'annualità progettuale è prevista la disponibilità di nuovi strumenti tecnologici e sensoristici per il tele-consulto e la tele-riabilitazione di cui sarà effettuata una preliminare analisi di validità.

Deliverables:

D 3.2.1: Revisione critica dei database disponibili e della letteratura sul tema (mese 6).

D 3.2.2: Sviluppo di nuove applicazioni e sistemi sensoristici per il teleconsulto e la tele-riabilitazione in età pediatrica (mese 12).

D 3.2.3: *Report* relativo a preliminari dati di validità degli strumenti (mese 12).

WP 3.3 – Tele-riabilitazione

Descrizione:

Attraverso la collaborazione tra gli IRCCS saranno sviluppati e uniformati protocolli di tele-riabilitazione condivisi e personalizzati, specifici per le aree di debolezza funzionale, di potenziamento cognitivo, motorio e logopedica. Sarà valutata la fattibilità e l'efficacia dell'uso di tali protocolli nelle diverse patologie e fasce di età della popolazione pediatrica, supportata da un'ampia mole di dati raccolti all'interno del *repository* comune appositamente creato. Ciò permetterà di rispondere alle esigenze del sistema sanitario di proseguire, potenziare e velocizzare la presa in carico riabilitativa in età pediatrica e di ridurre l'eccessiva ospedalizzazione dei pazienti.

Inizio: 01/08/2021

Fine: 31/07/2022

Attività 3.3.1 Definizione ed organizzazione di protocolli clinici valutativi e protocolli di tele-riabilitazione per rispondere alla necessità di analizzare e potenziare le funzioni compromesse nelle patologie oggetto di indagine, quali le funzioni motorie, cognitive e della comunicazione. Sia i protocolli di tele-riabilitazione, sia i protocolli valutativi in cui saranno selezionate le misure di *outcome* standardizzate pre/post per ciascun dominio funzionale (cognitivo, motorio, comunicazione) saranno unificate e condivise tra gli IRCCS e le strutture territoriali (mese 1-3)

Attività 3.3.2 Studio pilota in almeno 50 bambini con acquisizione dei dati tecnologici, in cui saranno raccolti i dati di fattibilità dei sistemi dal punto di vista del bambino e della famiglia, nonché dal punto di vista degli operatori che condurranno la tele-riabilitazione. Inoltre, gli stessi bambini saranno sottoposti ad una valutazione pre/post intervento attraverso test standardizzati unificati tra i diversi IRCCS e le strutture territoriali aderenti al progetto (mese 4-11)

Attività 3.3.3 Analisi dei dati di fattibilità ed efficacia (mese 12). La fattibilità dell'uso delle tecnologie per la riabilitazione nella popolazione pediatrica sarà indagata tramite questionari costruiti *ad hoc*, compilati dai principali *stakeholder*. Verrà effettuata inoltre un'analisi di correlazione tra i dati ottenuti dalla somministrazione delle prove cognitive, motorie e comunicative standardizzate e gli *output* forniti dai sistemi ICT, al fine di identificare i processi sottostanti le attività proposte all'interno delle piattaforme. Infine, sarà condotta un'analisi dei dati pre/post intervento di tele-riabilitazione domiciliare al fine di stabilirne l'efficacia nelle diverse funzioni, patologie e fasce di età in esame (mese 11-12)

<p>Obiettivo/i del WP:</p> <p>Il presente WP si pone l'obiettivo di validare i principali strumenti di tele-riabilitazione attualmente in uso attraverso il reclutamento di pazienti in età pediatrica con diverse patologie e fasce di età, in base allo specifico <i>expertise</i> degli IRCCS della rete. Saranno dunque avviate sperimentazioni cliniche multicentriche per valutare la fattibilità e l'efficacia degli interventi, coinvolgendo all'interno della progettualità sia un numero crescente di IRCCS (a partire da quelli già coinvolti ed altri della Rete IDEA, della RIN, di altre Reti), sia le strutture riabilitative del territorio, come strumento per nuovi percorsi per la riabilitazione dell'età evolutiva nel modello paziente-famiglia-<i>spoke-hub</i>.</p>
<p>IRCCS WP leader: IRCCS Fondazione Stella Maris (referente: Giovanni Cioni, Giuseppina Sgandurra)</p> <p>IRCCS coinvolti: IRCCS Associazione Oasi Maria SS. ONLUS - Troina (referente: Maurizio Elia) IRCCS Eugenio Medea - Bosisio Parini - Lecco (referente: Alessandra Bardoni) IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma (referente: Enrico Castelli) IRCCS Carlo Besta - Milano (referente: Emanuela Pagliano) IRCCS Mondino - Pavia (referente: Renato Borgatti) IRCCS Gaslini - Genova (referente: Paolo Moretti) IRCCS Gemelli - Roma (referente: Eugenio Mercuri) IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano (referente: Sandro Iannaccone)</p> <p>IRCCS della RIN che già partecipavano a precedente progetto e che si assoceranno al progetto senza budget: IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - Milano (referente: Ilaria Olivieri) IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo - Messina (referente: Emanuela Mazzon) IRCCS San Raffaele Pisana - Roma (referente: Claudia Condoluci)</p>
<p>MILESTONES</p> <p>Milestone 3.3.1: Creazione di un protocollo condiviso per la valutazione clinica pre/post trattamento per ciascun dominio funzionale oggetto di potenziamento (mese 3).</p> <p>Milestone 3.3.2: Creazione di protocolli di tele-riabilitazione condivisi e personalizzati attraverso la selezione di esercizi ed attività cognitive, motorie e logopediche (mese 3).</p> <p>Milestone 3.3.3: Analisi dei dati di fattibilità ottenuti tramite la somministrazione dei questionari creati <i>ad hoc</i> somministrati ai principali <i>stakeholders</i> (mese 12).</p> <p>Milestone 3.3.4 Analisi di correlazione tra i dati ottenuti dalla somministrazione delle prove cognitive, motorie e comunicative standardizzate e gli <i>output</i> forniti dai sistemi ICT (50 bambini, mese 12).</p> <p>Milestone 3.3.5 Analisi dei dati ottenuti dalle valutazioni standardizzate cognitive, motorie e logopediche pre/post intervento di tele-riabilitazione domiciliare al fine di stabilirne l'efficacia nelle diverse funzioni, patologie e fasce di età in considerazione (50 bambini, mese 12).</p>
<p>Risultati attesi:</p> <p>Nella corrente annualità, il WP si propone di fornire dati relativi alla fattibilità, all'efficacia e alla validità di sistemi di tele-riabilitazione cognitiva, motoria e comunicativo-linguistica in età pediatrica.</p> <p>Deliverables:</p>

D 3.3.1: Report relativo alla verifica della fattibilità tramite l'analisi delle risposte ai questionari somministrati (mese 12).

D 3.3.2: Report relativo alla verifica della validità di costruito tramite l'analisi di correlazione tra outcome forniti dai sistemi di tele-riabilitazione e punteggi ottenuti dai test standardizzati (mese 12).

D 3.3.3: Report relativo alla verifica dell'efficacia attraverso il confronto dei dati clinici pre/post trattamento (mese 12).

GANTT CHART

Presentare il cronoprogramma secondo il modello (Allegato 1)

RICERCA CORRENTE RETI 2021				
PROPOSTA PROGETTO RETI IRCCS				
SEZIONE BUDGET DI PROGETTO				
IRCCS ATTUATORI – FINANZIAMENTO MINISTERIALE RICHIESTO				
N.	Denominazione breve Workflow	Codice fiscale	Pubblico/ Privato	Quota prevista (€)
	Associazione Rete Italiana Salute dell'Età Evolutiva (RETE IDEA)	97942850583		50.891,36
1	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	80403930581	Privato	270.000,00
2	IRCCS Burlo Garofolo	00124430323	Pubblico	218.000,00
3	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	00577500101	Pubblico	237.000,00
4	IRCCS Eugenio Medea	00307430132	Privato	89.000,00
5	IRCCS Associazione Oasi Maria SS. ONLUS	00102160868	Privato	89.000,00
6	IRCCS Fondazione Stella Maris	00126240506	Privato	111.000,00
7	IRCCS Ospedale San Raffaele	07636600962	Privato	187.000,00
8	IRCCS Fondazione Mondino - Istituto Neurologico Nazionale	00396070187	Privato	89.000,00
9	IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli	13109681000	Privato	109.000,00
10	IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta	01668320151	Pubblico	89.000,00
Totale complessivo				1.538.891,36
BUDGET WORKPACKAGES				

N.	Denominazione estesa IRCCS	Quota prevista (€)
WP1	Genomica delle malattie rare	
1	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	198.000,00
2	IRCCS Burlo Garofolo	198.000,00
3	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	85.000,00
4	IRCCS Eugenio Medea	37.000,00
5	IRCCS Associazione Oasi Maria SS. ONLUS	37.000,00
6	IRCCS Fondazione Stella Maris	37.000,00
7	IRCCS Ospedale San Raffaele	85.000,00
8	IRCCS Fondazione Mondino - Istituto Neurologico Nazionale	37.000,00
9	IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli	37.000,00
10	IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta	37.000,00
Totale WP1		788.000,00
WP2	Basi genetiche della sindrome multi-infiammatoria dei bambini (MIS-C) correlata ad infezione da SARS-CoV-2	
1	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	100.000,00
2	IRCCS Ospedale San Raffaele	50.000,00
3	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	20.000,00
4	IRCCS Burlo Garofolo	20.000,00
5	IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli	20.000,00
Totale WP2		210.000,00
WP3	Tele-riabilitazione	
1	IRCCS Fondazione Stella Maris	74.000,00
2	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	52.000,00
3	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	52.000,00
4	IRCCS Eugenio Medea	52.000,00
5	IRCCS Associazione Oasi Maria SS. ONLUS	52.000,00
6	IRCCS Fondazione Mondino - Istituto Neurologico Nazionale	52.000,00
7	IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli	52.000,00
8	IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta	52.000,00
9	IRCCS Ospedale San Raffaele	52.000,00

Totale WP3		490.000,00	
Coordinamento	Associazione Rete Italiana Salute dell'Età Evolutiva (RETE IDEA)	50.891,36	
Totale complessivo		1.538.891,36	
BUDGET CONTO ECONOMICO			
Voce di spesa	Importi (€)	Importi finanziati dal Ministero (€)	Inc. % Importi finanziati dal Ministero
01 - Personale di Ruolo	357.500	67.500	18.89%
02 - Personale a Contratto	694.600	614.600	88.48%
03 - Personale Borse di Studio			
04 - Altre Tipologia di Personale			
Totale personale			
05 – Missioni			
06 - Apparecchiature a Noleggio/Leasing	54.300	54.300	100%
07 - Materiale d'uso dei Laboratori di Ricerca	487.900	487.900	100%
08 - Altro Materiale d'Uso			
09 – Biblioteca	1.800	1.800	100%
10 - Organizzazione Convegni			
11 - Formazione Personale	3.600	3.600	100%
12 – Subcontratti	53.900	53.900	100%
13 - Altre Tipologie di Spese	116.002,36	116.002,36	100%
14 – Overhead	139.289	139.289	100%
Totale complessivo	1.908.891,36	1.538.891,36	80.62%

Per i criteri di eleggibilità delle spese del personale e delle spese degli *overheads* si fa riferimento ai parametri indicati nella nota DGRIC n.2302 del 23/06/2020.

N.	ALLEGATI
1	CRONOPROGRAMMA (Allegato1)
2	BIBLIOGRAFIA (Allegato 2)

Allegato 1	CRONOPROGRAMMA												
PROGETTO DI RETE RCR 2021 RETE IDEA													
<p><i>ISTRUZIONI: Segnare le attività in ordine cronologico nelle caselle corrispondenti proporzionalmente alla durata totale dei WP e alla durata delle singole attività del progetto. Le attività possono essere in serie o in parallelo. Analogamente, collocare nel tempo la realizzazione delle milestones e la consegna dei deliverables del progetto.</i></p>													
MESI													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
WP 1													
	attività 1.1.1												
	attività 1.1.2												
	attività 1.1.3												
	milestones 1.1.1												
	milestones 1.1.2												
	milestones 1.1.3												
	milestones 1.1.4												
	deliverables 1.1.1												
	deliverables 1.1.2												
	deliverables 1.1.3												
	deliverables 1.1.4												
	deliverables 1.1.5												
	deliverables 1.1.6												
	attività 1.2.1												
	attività 1.2.2												
	attività 1.2.3												
	attività 1.2.4												
	attività 1.2.5												
	attività 1.2.6												
	milestones 1.2.1												

	<i>attività 3.1.2</i>												
	<i>attività 3.1.3</i>												
	<i>attività 3.1.4</i>												
	<i>attività 3.1.5</i>												
	<i>attività 3.1.6</i>												
	<i>milestones 3.1.1</i>												
	<i>milestones 3.1.2</i>												
	<i>milestones 3.1.3</i>												
	<i>deliverables 3.1.1</i>												
	<i>deliverables 3.1.2</i>												
	<i>deliverables 3.1.3</i>												
	<i>deliverables 3.1.4</i>												
	<i>attività 3.2.1</i>												
	<i>attività 3.2.2</i>												
	<i>attività 3.2.3</i>												
	<i>attività 3.2.4</i>												
	<i>milestones 3.2.1</i>												
	<i>milestones 3.2.2</i>												
	<i>milestones 3.2.3</i>												
	<i>deliverables 3.2.1</i>												
	<i>deliverables 3.2.2</i>												
	<i>deliverables 3.2.3</i>												
	<i>attività 3.3.1</i>												
	<i>attività 3.3.2</i>												
	<i>attività 3.3.3</i>												
	<i>milestones 3.3.1</i>												
	<i>milestones 3.3.2</i>												
	<i>milestones 3.3.3</i>												
	<i>milestones 3.3.4</i>												

Allegato 2.

BIBLIOGRAFIA

WP1

- 1.1. EURORDIS. 2009. The Voice of 12,000 Patients.
- 1.2. Gahl WA, Markello TC, Toro C, et al. The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program: insights into rare diseases. *Genet Med*. 2012;14(1):51-59.
- 1.3. Molster C, Urwin D, Di Pietro L, et al. Survey of healthcare experiences of Australian adults living with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:30.
- 1.4. Radio FC, Ruzzeddu M, Bartuli A, Novelli A, Tartaglia M, Dallapiccola B. Cost-effectiveness of exome sequencing: an Italian pilot study on undiagnosed patients. *New Genetics and Society*. 2019; 38(3):249-263.
- 1.5. Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, et al. A Diagnosis for All Rare Genetic Diseases: The Horizon and the Next Frontiers. *Cell*. 2019;177(1):32-37
- 1.6. Bamshad MJ, Nickerson DA, Chong JX. Mendelian Gene Discovery: Fast and Furious with No End in Sight. *Am J Hum Genet*. 2019;105(3):448-455.
- 1.7. Lee H, Huang AY, Wang LK, et al. Diagnostic utility of transcriptome sequencing for rare Mendelian diseases. *Genet Med*. 2020;22(3):490-499.
- 1.8. Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Pedro VP, et al. Evaluation of DNA Methylation Episignatures for Diagnosis and phenotype Correlations in 42 Mendelian Neurodevelopmental Disorders. *Am J Hum Genet*. 2020;106(3):356-370.
- 1.9. Aref-Eshghi E, Bend EG, Hood RL, et al. BAFopathies' DNA methylation epi-signatures demonstrate diagnostic utility and functional continuum of Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes. *Nat Commun*. 2018;9(1):4885. Published 2018 Nov 20.
- 1.10. Ciolfi A, Aref-Eshghi E, Pizzi S, et al. Frameshift mutations at the C-terminus of HIST1H1E result in a specific DNA hypomethylation signature. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):7.
- 1.11. Flex E, Niceta M, Cecchetti S, et al. Biallelic Mutations in TBCD, Encoding the Tubulin Folding Cofactor D, Perturb Microtubule Dynamics and Cause Early-Onset Encephalopathy. *Am J Hum Genet*. 2016;99(4):962-973.
- 1.12. Martinelli S, Krumbach OHF, Pantaleoni F, et al. Functional Dysregulation of CDC42 Causes Diverse Developmental Phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2018 Feb 1;102(2):309-320.
- 1.13. Bauer CK, Calligari P, Radio FC, et al. Mutations in KCNK4 that Affect Gating Cause a Recognizable Neurodevelopmental Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2018;103(4):621-630.
- 1.14. Flex E, Martinelli S, Van Dijck A, et al. Aberrant Function of the C-Terminal Tail of HIST1H1E Accelerates Cellular Senescence and Causes Premature Aging. *Am J Hum Genet*. 2019;105(3):493-508.
- 1.15. Lam MT, Coppola S, Krumbach OHF, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med*. 2019;216(12):2778-2799.

WP2

- 2.1 Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-269.
- 2.2 Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334-346.
- 2.3 Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome - A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):393-395.
- 2.4 Shulman ST. Pediatric Coronavirus Disease-2019-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Jul 13;9(3):285-286.
- 2.5 Rowley AH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. *J Pediatr*. 2020 Sep;224:129-132.
- 2.6 Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):968-981.e7.
- 2.7 Yeung RS, Ferguson PJ. Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):5681-5684.
- 2.8 Ravelli A, Martini A. Kawasaki disease or Kawasaki syndrome? *Ann Rheum Dis* 2020;0:1–3.
- 2.9 Matucci-Cerinic C, Caorsi R, Consolaro A, Rosina S, Civino A, Ravelli A. Multisystem inflammatory syndrome in children: unique disease or part of the Kawasaki disease spectrum? *Front Pediatr*. 2021 Jun 4;9:680813.
- 2.10 Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, Bracaglia C, Giangrieco M, Verdoni L, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Mar 16;19(1):29.
- 2.11 Rowley AH, Shulman ST, Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):5619-5621.
- 2.12 Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Feudtner C. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):5942-5950.
- 2.13 Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4570.
- 2.14 Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
- 2.15 Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med*. 2021 Jun 7;218(6):e20210446.
- 2.16 McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. (2017) 135:e927-e999.

WP3

- 3.1 American Telemedicine Association – Associazione Americana di Telemedicina, 2017
- 3.2 Zoccolotti, P. Consensus Conference su “La Riabilitazione Neuropsicologica della persona adulta”. *Giornale italiano di Psicologia*, 38, 257-261, 2011
- 3.3 A cura di Cantagallo, A. “Telereabilitazione e ausili. La tecnologia in aiuto alla persona con disturbi neuropsicologici”, Franco Angeli, Milano, 2014.
- 3.4 Torsney K. (2013) Advantages and disadvantages of telerehabilitation for persons with neurological disabilities. *NeuroRehabilitation.*;18(2):183-185.
- 3.5 Hill, A, SpPath B. (2010), “Telerehabilitation in Scotland: Current initiatives and recommendation for future development”, *International Journal of Telerehabilitation*, 2(1): 7-13.
- 3.6 Winters JM., Winters JM. (2004), “A Telehomecare model for optimizing rehabilitation outcomes”, *Telemedicine Journal and e-Health*, 10: 200-212
- 3.7 Grunewaldt KH, Løhaugen GC, Austeng D, Brubakk AM, Skranes J. (2013) Working memory training improves cognitive function in VLBW preschoolers. *Pediatrics.*;131(3):e747-e754.
- 3.8 Lee CSC, Pei J, Andrew G, A Kerns K, Rasmussen C. (2017) Effects of working memory training on children born preterm. *Appl Neuropsychol Child.*;6(4):281-296.
- 3.9 Sgandurra G., Bartalena L., Cioni G. et al. (2014) Home-based, early intervention with mechatronic toys for preterm infants at risk of neurodevelopmental disorders (CARETOY): a RCT protocol. *BMC Pediatr* 14, 268.
- 3.10 Sgandurra G, Lorentzen J, Inguaggiato E, Bartalena L, Beani E, Cecchi F, et al. (2017) “A randomized clinical trial in preterm infants on the effects of a home-based early intervention with the ‘CareToy System’” *PLoS ONE* 12(3): e0173521.
- 3.11 Sgandurra G, Cecchi F, Beani E, et al. (2018) “Tele-UPCAT: study protocol of a randomised controlled trial of a home-based Tele-monitored UPper limb Children Action observation. Training for participants with unilateral cerebral palsy” *BMJ Open* ;8:e017819.
- 3.12 Sgandurra G, Biagi, Fogassi L, Sicola E , Ferrari A, Guzzetta A, Tosetti M, and Cioni G, (2018) “Reorganization of the Action Observation Network and Sensory-Motor System in Children with Unilateral Cerebral Palsy: An fMRI Study”, *Hindawi Neural Plasticity Volume 2018*, Article ID 6950547.
- 3.13 Inguaggiato E., Sgandurra G, Beani E., Piccardo G., Giampietri M., Bartalena L., Cioni G., (2015) CareToy project for early intervention in infants born preterm: preliminary findings on parent-infant interaction, *Giornale di Neuropsichiatria dell’età evolutiva*.
- 3.14 Olivieri I, Chiappedi M, Meriggi P, Mazzola M, Grandi A, and Angelini L, (2013), “Rehabilitation of Children with Hemiparesis: A Pilot Study on the Use of Virtual Reality” *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2013*, Article ID 695935.
- 3.15 Kiper P, Szczudlik A, Agostini M, et al. (2018) “Virtual Reality for Upper Limb Rehabilitation in Subacute and Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial”. *Arch Phys Med Rehabil*.
- 3.16 Kiper P, Agostini M, Luque-Moreno C, Tonin P, Turolla A. (2014) Reinforced feedback in virtual environment for rehabilitation of upper extremity dysfunction after stroke: preliminary data from a randomized controlled trial. *Biomed Res Int*.
- 3.17 Turolla, A., Dam, M., Ventura, L. et al. (2013). Virtual reality for the rehabilitation of the upper limb motor function after stroke: a prospective controlled trial. *J NeuroEngineering Rehabil* 10, 85.
- 3.18 Faria, A.L., Andrade, A., Soares, L. et al. Benefits of virtual reality based cognitive rehabilitation through simulated activities of daily living: a randomized controlled trial with stroke patients. *J NeuroEngineering Rehabil* 13, 96 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0204-z>
- 3.19 Adams, R. J., Lichter, M. D., Ellington, A., White, M., Armstead, K., Patrie, J. T., & Diamond, P. T. (2018). Virtual Activities of Daily Living for Recovery of Upper Extremity Motor Function. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 26(1), 252–260.

- 3.20 Kim, Y. M., Chun, M. H., Yun, G. J., Song, Y. J., & Young, H. E. (2011). The effect of virtual reality training on unilateral spatial neglect in stroke patients. *Annals of rehabilitation medicine*, 35(3), 309–315.
- 3.21 Cameirão, M. S., Faria, A. L., Paulino, T., Alves, J., & Bermúdez I Badia, S. (2016). The impact of positive, negative and neutral stimuli in a virtual reality cognitive-motor rehabilitation task: a pilot study with stroke patients. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 13(1), 70.
- 3.22 Levin, M. F., Weiss, P. L., & Keshner, E. A. (2015). Emergence of virtual reality as a tool for upper limb rehabilitation: incorporation of motor control and motor learning principles. *Physical therapy*, 95(3), 415–425.
- 3.23 Conti E, Sgandurra G, De Nicola G, Biagioni T, Boldrini S, Bonaventura E, Buchignani B, Della Vecchia S, Falcone F, Fedi C, Gazzillo M, Marinella G, Mazzullo C, Micomonaco J, Pantalone G, Salvati A, Sesso G, Simonelli V, Tolomei G, Troiano I, Cioni G, Masi G, Muratori F, Milone A, Battini R. Behavioural and Emotional Changes during COVID-19 Lockdown in an Italian Paediatric Population with Neurologic and Psychiatric Disorders. *Brain Sci.* 2020 Nov 27;10(12):918.

Denominazione Rete proponente

RETE Capofila IDEA

Il Legale rappresentante Rete

Bruno Dallapiccola

⁽¹⁾F.to

Coordinatore Rete (*)

**dove diverso dal Legale Rappresentante*

⁽¹⁾F.to

P.I. di Progetto

Marco Tartaglia

⁽¹⁾F.to

¹*Documento sottoscritto dalle parti con firma digitale*