

Fondo finanziamento degli investimenti e lo sviluppo infrastrutturale del Paese (Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140)					
Dati generali					
Settore di intervento		Ricerca			
Ente/Rete IRCCS proponente		Associazione Rete Italiana Salute dell'Età Evolutiva (Rete IDEA)			
Codice fiscale Ente/Rete		97942850583	Tipo soggetto: Pubblico/Privato		Privato
Sede Legale		c/o Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Piazza S. Onofrio 4 – 00165 - Roma			
Rappresentante legale (RL) Ente/Rete		Bruno Dallapiccola	Codice fiscale		DLLBRN41E07B171K
Telefono RL		0039 06 68592577	Indirizzo PEC	direzione.scientifica@pec.opbg.net	Fax
Titolo progetto					
An integrated network for studying developmental brain disorders (DeBrAln)					
Durata progetto			Anni		2
Abstract progetto					
Con questo Progetto di Ricerca di Rete intendiamo adottare un approccio multidisciplinare con lo sviluppo della tecnologia RM -7T nello studio della patologia cerebrale in età evolutiva finalizzato ad investigare le alterazioni morfo-funzionali e di connettività cerebrale nei difetti dello sviluppo cerebrale (developmental brain disorders: DBD), associati a malformazioni visibili dello sviluppo corticale (malformative cortical disorders MCD) focali o diffuse e confrontarli con quelli causati da lesioni cerebrali acquisite in epoca pre- peri- o post-natale precoce.					
Ente attuatore/Enti attuatori					N. 6
Enti attuatori al progetto con indicazione del codice fiscale, tipo soggetto giuridico Burlo Garofolo, IRCCS Privato - CF 00124430323 Eugenio Medea, IRCCS Privato – CF 00307430132 Fondazione Stella Maris, IRCCS Privato – CF 00126240506 Giannina Gaslini, IRCCS Pubblico – CF 00577500101 Ass. Oasi Maria Ss, IRCCS Privato – CF 00102160868 Osp. Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS Privato – CF 80403930581 (parteciperanno a titolo gratuito all'arruolamento dei pazienti : IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, IRCCS Fondazione Mondino, IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, IRCCS Ospedale S. Raffaele)					

Dati del Coordinatore scientifico del progetto (C.S.P.)					
Nominativo		Michela Tosetti			
Ente/IRCCS di appartenenza		IRCCS Fondazione Stella Maris			
Codice fiscale Ente/IRCCS		00126240506	Tipo soggetto: Pubblico/Privato		Privato
Sede Legale Ente/IRCCS		Piazza della Repubblica 13, 56028 San Miniato (Pisa)			
Rappresentante legale Ente/IRCCS		Giuliano Maffei	Codice fiscale		TSTMHL65M48E463R
Posizione C.S.P. presso Ente/IRCCS		Direttore UOC Laboratorio di Fisica Medica e RM			
Posizione contrattuale C.S.P.		Dirigente Fisico Medico			
Tipo Contratto C.S.P.		Tempo Indeterminato			
Telefono	39050886224	Indirizzo PEC	fondazionestellamaris@pec.it	Fax	050886202
Telefono C.S.P.	39050886215	Indirizzo mail C.S.P.		michela.tosetti@fsm.unipi.it	

Ente/IRCCS delegato ad effettuare i pagamenti e ad accreditarsi sul sistema BDAP, se diverso dal proponente/beneficiario del contributo ministeriale			
IRCCS/Ente delegato		(Denominazione)	
Tipo soggetto: Pubblico/Privato		IRCCS/Ente codice fiscale	

Il progetto prevede l'autorizzazione del comitato etico?

SI/NO
SI

(Se SI specificare) **VEDI NOTA**

Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) – Developmental Brain Abnormality Imaging (CCR-2017-23669082)

Titolo Progetto sottomesso al Comitato etico	AGGIORNAMENTO HARDWARE E SOFTWARE DI NUOVE TECNICHE DI RISONANZA MAGNETICA A 7 TESLA PER RICERCHE SULL'UOMO
Comitato Etico di riferimento principale	CEAVNO / CEPR
Data parere del Comitato Etico Principale	19/06/2018
Eventuale Comitato Etico Locale di riferimento	CEPR
Eventuale Data parere del Comitato Etico Locale di riferimento	VEDI NOTA
Parere Comitato Etico	POSITIVO CEAVNO
Progetto approvato senza modifiche	VEDI NOTA
Progetto approvato con modifiche	VEDI NOTA
Nominativo del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	VEDI NOTA
Istituzione di appartenenza del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	IRCCS STELLA MARIS

Allegare al presente modulo il parere del Comitato Etico.

Il progetto prevede fasi di sperimentazione su modelli animali?

SI/NO
NO

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto Autorizzato Sperimentazione Animale	
Nominativo del responsabile sperimentazione animale	
Ente responsabile sperimentazione animale	
Data Decreto autorizzazione sperimentazione. animale	
Numero autorizzazione sperimentazione. animale	
Durata in mesi sperimentazione animale	
Tipo animali sperimentazione. animale	
Numero animali sperimentazione. animale	
Ulteriori Enti finanziatori del progetto di sperimentazione animale	

Allegare al presente modulo il decreto di autorizzazione alla sperimentazione animale.

Nel caso in cui la denominazione del progetto sia diversa dal titolo del progetto da finanziare oppure il responsabile della sperimentazione animale non risulta elencato tra i ricercatori partecipanti al progetto da finanziare, si prega allegare autodichiarazione legale del responsabile del Benessere Animale attestante che l'autorizzazione presentata è valida per il progetto in questione.

Allegata autodichiarazione legale del responsabile del benessere animale sulla sperimentazione animale.

SI/NO
NO

PIANO DI VALUTAZIONE		
OBIETTIVO GENERALE		
Implementazione di tecnologia di risonanza magnetica a 7 Tesla (RM-7T, sistema a fini esclusivi di ricerca clinica e di avanzamento tecnologico), e di tecniche RM nello studio dei difetti dello sviluppo cerebrale, associati a malformazioni focali o diffuse dello sviluppo corticale o causati da lesioni cerebrali acquisite in epoca pre- peri- o post-natale precoce. Il progetto implementerà la strumentazione e utilizzerà le infrastrutture già in dotazione, permettendo lo sviluppo tecnologico della RM 7T e il suo utilizzo da parte degli IRCCS della Rete; formerà personale altamente qualificato nel campo della Risonanza Magnetica anche a Campo Ultra Alto.		
Indicatore/i di risultato	Implementazione del sistema con nuova tecnologia	
Standard di risultato	Effettuazione degli esami RM7T con la nuova piattaforma	
OBIETTIVI SPECIFICI		
1. Implementazione e sviluppo di nuove tecnologie per l'infrastruttura di rete RM-7T L'obiettivo prevede la messa in opera di nuove tecnologie RM-7T e di tecniche di imaging ad alta risoluzione spaziale nella caratterizzazione anatomico-strutturale e metabolico-funzionale dei difetti dello sviluppo cerebrale per identificare nuovi potenziali biomarker di malattia. Attività operative: Attività 1 – Procedura negoziata per l'acquisizione di nuove tecnologie ad integrazione della RM-7T; Attività 2 – Installazione e messa in opera del sistema; Attività 3 – Verifica delle prestazioni; collaudo. Attività 4 – Reclutamento personale ad hoc per tutti gli IRCCS partecipanti; Attività 5 – Implementazione e ottimizzazione metodologie RM-7T		
	Indicatore/i di risultato	Collaudo
	Standard di risultato	Positivo 1
2. Caratterizzazione della plasticità cerebrale in pazienti con lesioni malformative o acquisite in età precoce. L'obiettivo prevede la messa a punto del protocollo integrato di neuroimaging a 7T e clinico per la caratterizzazione della plasticità cerebrale in pazienti con lesioni malformative o acquisite ed effetti del trattamento. Attività operative: Attività 1 – Reclutamento pazienti Attività 2 – Implementazione protocolli di imaging RM-7T Attività 3 – Acquisizione dati RM7T secondo protocolli specifici in sottogruppi di soggetti per classificazione clinica Attività 4 – Analisi dei dati e correlazione con dati clinici		
	Indicatore/i di risultato	Numero di pazienti reclutati alla RM7T da parte di tutti gli IRCCS appartenenti alla Rete.
	Standard di risultato	30
3. Integrazione ed implementazione dei dati ottenuti con RM 7T dai diversi partner. Attività operative: Attività 1 – Sviluppo di procedure e di software per la condivisione dei dati; Attività 2 – Integrazione dei risultati.		
	Indicatore/i di risultato	Numero di esami RM 7T condiviso su piattaforma di condivisione dati
	Standard di risultato	30

Cronoprogramma obiettivi specifici/attività in trimestri																									
Milestone a 12, 24, 36, 48, 60 mesi																									
Obiettivo specifico n.	Attività	1° anno (12 mesi) 2020				2° anno (24 mesi) 2021				3° anno (36 mesi) 2022				4° anno (48 mesi) 2023				5° anno (60 mesi) 2024				6° anno (72 mesi) 2025			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1 obiettivo specifico “Implementazione e sviluppo di nuove tecnologie per l’infrastruttura di rete RM-7T”	Attività 1 Procedura implementazione tecnologica																								
	Attività 2 Installazione		M1																						
	Attività 3 Verifica e Collaudo			M2																					
	Attività4: Reclutamento personale																								
	Attività 5 : Sviluppo RM-7T				M3.1																				
2 obiettivo specifico “Caratterizzazione della plasticità cerebrale in pazienti con lesioni malformative o acquisite in età precoce”	Attività 1: Reclutamento pazienti																								
	Attività 2: Implementazione protocolli RM-7T					M4.1	M4.2																		
	Attività 3: Acquisizione dati RM 7T								M5																
	Attività 4: Analisi dati																								
3 obiettivo specifico “Integrazione e implementazione dei dati ottenuti con RM 7T dai diversi partner”	Attività 1: Sviluppo procedure e sw																								
	Attività 2: Condivisione dati								M6																
Risultati attesi L’RM-7T può consentire precise correlazioni tra alterazioni delle performance comportamentali individuali e differenze nella struttura e nella ultrastruttura cerebrale, ed aprire nuove prospettive nella caratterizzazione delle lesioni acquisite e delle malformazioni congenite, nonché nello studio dei conseguenti pattern di riorganizzazione e dei meccanismi di plasticità cerebrale, colmando l’attuale gap tra osservazione clinica e di ricerca di base.																									

DATI ECONOMICI E FINANZIARIO						
				importi in euro		
Costo complessivo:		Durata prevista (anni)	2			
Finanziamento Ministero della salute	€ 1.000.000	% Finanziamento ministeriale	100			
Eventuali altre fonti di finanziamento		% Altre fonti di finanziamento				
Finanziamento complessivo	€ 1.000.000	% Finanziamento complessivo	100			
Piano economico complessivo						
				importi in euro		
Voci economiche	Quantità	Unità di misura (UM) ⁽²⁾	Costo previsionale	% su Totale costo previsionale		
1.a Spese di Coordinamento ^{(1) (3)}	1	ND	€ 22.000,00	2,2%		
1.b Personale di ricerca ⁽³⁾	6	CP	€ 252.000,00	25,2%		
2. Attrezzature (Acquisto, Leasing, Noleggio) ⁽⁴⁾ Aggiornamento tecnologico da Discovery MR950 a SIGNA 7T Sistema RADIOFREQUENZA IN RICEZIONE con sistema avanzato TDI (Total Digital Imaging) multi-canale e piattaforme avanzate di calcolo per acquisizioni e ricostruzione immagini	1	CP	€ 700.000,00	70%		
3. Materiali di consumo connessi allo svolgimento della ricerca (supplies) ⁽⁴⁾						
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Base) ⁽⁴⁾						
5. Spese generali (Overheads) ⁽⁵⁾	1	ND	€ 26.000,00	2,6%		
Totale UM CP ⁽²⁾						
Totale UM PZ ⁽²⁾						
Totale UM ND ⁽²⁾						
Totale			€ 1.000.000,00	100%		
⁽¹⁾ Spese di Coordinamento riferite allo svolgimento procedure di evidenza pubblica ⁽²⁾ Unità di misura: GG= giornate; CP: a corpo; PZ: pezzi unità definite; ND=non definita ⁽³⁾ % non superiore al 30% ⁽⁴⁾ % non superiore al 70% ⁽⁵⁾ % non superiore al 5%						
Piano finanziario complessivo per annualità						
				importi in euro		
Annualità	Finanziamento Ministero della salute	%	Altre fonti di finanziamento ⁽¹⁾	%	Finanziamento totale	%
1	330.000,00	33,00			330.000,00	33,00
2	330.000,00	33,00			330.000,00	33,00
3	170.000,00	17,00			170.000,00	17,00
4	170.000,00	17,00			170.000,00	17,00
Totale	1.000.000,00	100,00	0,00	0,00	1.000.000,00	100,00
Totale %	100,00		0,00		100,00	
⁽¹⁾ Specificare in un prospetto allegato eventuale/i Ente/i cofinanziatore/i del progetto con l'indicazione delle relative quote di finanziamento						

Piano economico complessivo: descrizione utilizzo delle risorse per Ente/RETE/IRCCS							
							Importi in euro
Ente/Rete/IRCCS	1a (Mesi/persona expertise) ^(*)	1b (Mesi/persona expertise) ^(*)	2 ^(*)	3 ^(*)	4 ^(*)	5 ^(*)	Totale importo in euro
RETE	€ 22.000,00(8/amm)						€ 22.000,00
IRCCS Fondazione Stella Maris	-	€ 42.000,00 (12/Fisico /Ingegnere)	700.000,00*	-	-	€ 26.000,00*	€ 768.000,00
IRCCS Eugenio Medea	-	€ 42.000,00 (12/Fisico /Ingegnere)		-	-		€ 42.000,00
IRCCS Giannina Gaslini	-	€ 42.000,00 12/Fisico /Ingegnere)		-	-		€ 42.000,00
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	-	€ 42.000,00 12/Fisico /Ingegnere)		-	-		€ 42.000,00
IRCCS Burlo Garofolo	-	€ 42.000,00 12/Fisico /Ingegnere)		-	-		€ 42.000,00
IRCCS Associazione Oasi Maria SS	-	€ 42.000,00 12/Fisico /Ingegnere)		-	-		€ 42.000,00
Totale importo in euro	€ 22.000,00	€ 252.000,00	€ 700.000,00	0	0	€ 26.000,00	€ 1.000.000,00

^(*) 1.a = Spese di Coordinamento; 1.b = Personale di ricerca ; 2=Attrezzature (Acquisto, Leasing, Noleggio); 3=Materiali di consumo connessi allo svolgimento della ricerca (supplies); 4=Elaborazione Dati (IT Services and Data Base); 5=Spese generali (Overheads)

* spese per attrezzature e overheads assegnate all'IRCCS ospitante del progetto

Progetto di investimento Legge n. 232/2016 art. 1 comma 140 – Rete IRCCS Pediatrica: Rete italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA) – Developmental Brain Abnormality Imaging (CCR-2017-23669082)

Elenco allegati

N.	Descrizione allegati	SI/NO
1	Parere Comitato etico	SI
2	Decreto autorizzazione sperimentazione animale	no
3	Autodichiarazione legale del responsabile del benessere animale sulla sperimentazione	no

data sottoscrizione corrispondente al momento di apposizione della firma digitale

Direttore Scientifico¹

- 1) BRUNO DALLAPICCOLA
- 2) GIOVANNI CIONI
- 3) RAFFAELE FERRI
- 4) FABIO BARBONE
- 5) MARIA TERESA BASSI
- 6) CARLO MINETTI

Ente/Rete/IRCCS aderente alla proposta

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS
IRCCS Fondazione Stella Maris
IRCCS Oasi Maria S.S.
Burlo Garofolo - IRCCS
Eugenio Medea - IRCCS
Giannina Gaslini - IRCCS

Coordinatore Scientifico di Progetto :

Michela Tosetti – IRCCS Fondazione Stella Maris

Legale RAPPRESENTATE RETE IDEA:

Prof Bruno Dallapiccola

¹ Documento sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 21 del d.lgs. n. 82 del 7 marzo 2005.

NOTA sul procedimento per l'approvazione da parte del Comitato Etico competente del
Progetto DeBrAin

L'apparecchiatura Risonanza Magnetica 7 Tesla (RM-7T) per uso sull'uomo è destinata in modo esclusivo alla ricerca, sia essa sperimentale e tecnologica per la validazione di metodologie di RM innovative sia nella ricerca clinica per l'identificazione di nuovi biomarker di malattia.

Questo tipo di apparecchiatura è al momento da considerarsi un'apparecchiatura sperimentale di rilevanza internazionale e risulta ancora la sola installata sul territorio nazionale.

Il sistema è stato installato nel 2011 ed ad oggi sono stati studiati più di 600 soggetti, con importanti risultati sia in ambito tecnologico che nell'applicazione alla patologia dell'adulto e del bambino. Inoltre, la RM-7T di Pisa è stato il primo centro di ricerca in assoluto ad applicare l'UHF allo studio delle patologie dell'età pediatrica (>60 soggetti minorenni studiati ad oggi), valutandone anche gli importanti aspetti di sicurezza.

Dopo l'installazione del sistema RM-7T, la sperimentazione su uomo è iniziata attraverso uno studio dedicato allo sviluppo tecnologico della RM- 7T e alla valutazione della sicurezza del suo utilizzo nell'uomo intitolato "Implementazione di tecniche di risonanza magnetica a 7 Tesla per ricerche sull'uomo. Studio pilota" (Protocollo IMAGO7-001-2012). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Regione Toscana, Sezione: AREA VASTA NORD OVEST (CEAVNO).

Successivamente, numerose indagini cliniche col sistema RM-7T sia su soggetti sani che malati, anche minori (bambini di età ≥ 8 anni), sono state autorizzate dal Comitato Etico Pediatrico Regionale (CEPR) della Regione Toscana.

Nel giugno 2018, gli IRCCS della Rete IDEA soci della Fondazione IMAGO7 (IRCCS Fondazione Stella Maris, IRCCS Eugenio Medea, IRCCS Giannina Gaslini), tramite la stessa Fondazione IMAGO7, hanno ottenuto preventivamente dal Comitato Etico CEAVNO un ulteriore parere favorevole alla sperimentazione clinica dal titolo: "Aggiornamento hardware e implementazione di nuove tecniche di risonanza magnetica a 7 Tesla per ricerche sull'uomo" (Codice Protocollo: IMAGO7-002-2017, 7/6/2018), tuttora in vigore. Obiettivo primario di tale indagine clinica è la valutazione della sicurezza e l'ottimizzazione di nuova tecnologia per il sistema RM a campo ultra alto al fine di compensare i problemi specifici del campo ultra alto migliorandone le prestazioni e consentendo di estendere la sua applicazione sia a un numero maggiore di patologie del sistema nervoso centrale sia a nuovi organi o distretti corporei, in seguito a eventuali/possibili futuri aggiornamenti ed implementazioni del sistema RM-7T. Lo studio ha richiesto l'arruolamento e la copertura assicurativa per 300 soggetti volontari sani adulti. **Questa approvazione del Comitato Etico CEAVNO permetterà di poter espletare tutta la prima parte (fino al mese 15) del presente progetto (DeBrAin) e di raggiungere i milestone M1, M2, M3.1, M4.1.**

Non appena sarà completata l'installazione della nuova strumentazione e saranno disponibili dati tecnici di configurazione e sulla sicurezza del sistema RM-7T, sarà presentata richiesta specifica di indagine clinica con dispositivo medico al Comitato Etico Pediatrico Regionale (CEPR) della Regione Toscana, competente per lo studio sui pazienti previsti dal suddetto progetto DeBrAin.

Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Regione Toscana

Sezione: AREA VASTA NORD OVEST

Segreteria Tecnico Scientifica ubicata c/o: Stabilimento di Santa Chiara - Via Roma, 67 - 56126 Pisa

Telefono: 050/992757-7141-6247

E-mail: staffamm.ce@ao-pisa.toscana.it

Prot. n. 32891

Pisa, il 19/06/2018

Al promotore Fondazione IMAGO 7

Allo sperimentatore Principale locale Cosottini Mirco

Oggetto: Comunicazione del parere relativo alla richiesta di approvazione alla conduzione della indagine clinica pre-market

"Aggiornamento hardware e implementazione di nuove tecniche di risonanza magnetica a 7 Tesla per ricerche sull'uomo."

Codice Protocollo: IMAGO7-002-2017

In riferimento alla richiesta di cui all'oggetto, si trasmette il parere del Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Toscana - sezione AREA VASTA NORD OVEST riunitosi in data **07/06/2018**.

Si ricorda che l'avvio della indagine clinica da parte del Promotore è subordinato a:

- notifica all'Autorità Competente, Ministero della Salute – Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico, secondo le specifiche modalità indicate per le indagini cliniche pre-market
- stipula della convenzione economica (se applicabile)
- rilascio della disposizione autorizzativa della Direzione Generale dell'Azienda sanitaria.

IN CASO DI PARERE FAVOREVOLE

Il Comitato si riserva la facoltà di monitorare nel corso del suo svolgimento, in accordo alle disposizioni normative vigenti, l'indagine clinica approvata.

Il Responsabile Segreteria Tecnico Scientifica



Il Comitato Etico

**in osservanza alle legislazioni vigenti in materia di
indagini cliniche pre-market con dispositivi medici
ha esaminato la richiesta di parere relativa allo studio**

"Aggiornamento hardware e implementazione di nuove tecniche di risonanza magnetica a 7 Tesla per ricerche sull'uomo."

Codice Protocollo: IMAGO7-002-2017

Avendo valutato la seguente documentazione nella seduta del 07/06/2018

DOCUMENTAZIONE GENERALE

- **Sintesi del protocollo in lingua italiana** (versione 2 del 02/11/2017)
- **Protocollo di studio** (versione 2 del 02/11/2017)
- **dossier per lo sperimentatore** (versione 2 del 02/11/2017)
- **copertina sicurezza**
- **Scheda di raccolta dati**

- **dichiarazione conformità**
- **regolamento di sicurezza**
- **parere favorevole istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro**
- **parere favorevole istituto superiore di sanita'**
- **ICNIRP Guidelines**
- **ICNIRP Statement**
- **ICNIRP Guidelines**
- **ICNIRP Statement**
- **ICNIRP GUIDELINES**
- **ICNIRP GUIDELINES**
- **article safety**
- **Guidance for Industry and FDA Staff – Criteria for Significant Risk Investigations of Magnetic Resonance Diagnostic Devices**
- **manuale uso operatore**
- **Addendum al manuale dell'operatore per software basato su DV23**
- **RFSHIMDESIGNER MANUALE D'USO**
- **SAR MODEL FORMAT INSTRUCTIONS**
- **RELAZIONE TECNICA DISCOVERY MR950**
- **RELAZIONE TECNICA SIGNA**
- **PLANIMETRIE**
- **BIBLIOGRAFIA**
- **Pubblicazioni risultanti dalla Sperimentazione del Sistema RM 7T**
- **DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA ATTO DI NOTORIETA'**
- **MODELLO RIASSUNTIVO PER LA RICHIESTA DI SPERIMENTAZIONI CON DM**
- **DOCUMENTO LEGALE RAPPRESENTANTE**
- **NOTIFICA INDAGINE CLINICA**
- **NOTOFICA SPONSOR INDAGINE CLINICA**
- **Scheda di raccolta dati (versione 2 del 02/11/2017)**
- **dichiarazione rischi (versione 2)**
- **parere ce imago 01**
- **parere cesm**
- **Copia della polizza e del certificato assicurativo (redatto a norma del DM 14 luglio 2009) - TESTO
NORMATIVO PREVENTIVO POLIZZA**

- **Copia della polizza e del certificato assicurativo (redatto a norma del DM 14 luglio 2009) -
PREVENTIVO POLIZZA**
- **PARERE CE PEDIATRICO**
- **PARERE CESF**
- **PARERE MEYER**
- **integrazione parere DESIRE**
- **PARERE PRA**
- **PARERE HYMOVIS2015**
- **PARERE MINISTERO IMAGO7**
- **PARERE CEAVNO HYMOVIS2015**
- **PARERE MINISTERO PROG. 133.11**
- **PARERE MINISTERO DGDFSC**
- **AUTORIZZAZIONE STELLA MARIS DESIRE**
- **PARERE MINISTERO RISEMO7**
- **PARERE MINISTERO NEXTGEN**
- **Copia della polizza e del certificato assicurativo (redatto a norma del DM 14 luglio 2009) -
PREVENTIVO ASSICURAZIONE**

DOCUMENTAZIONE CENTRO-SPECIFICA

- **prospetto costi sperimentazioni cliniche no profit (del 29/03/2018)**
- **Lettera di accettazione dello sperimentatore locale (del 23/03/2018)**
- **Lettera di intenti del promotore per il CE (del 12/02/2018)**
- **Natura indipendente dello studio (del 29/03/2018)**
- **Analisi d'impatto aziendale per la fattibilità locale (del 09/05/2018)**
- **Lettera al DS firmata (del 09/05/2018)**
- **CV**
- **Foglio informativo e consenso (versione 2 del 02/11/2017)**
- **Lettera al medico di medicina generale/pediatra di libera scelta (versione 2 del 02/11/2017)**
- **- ELENCO DOCUMENTI**
- **- MR QUESTIONARIO SCREENING**
- **- RICEVUTA PAGAMENTO MINISTERO**
- **Curriculum vitae in formato UE aggiornato dello sperimentatore locale**
- **Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi (Appendice 15 al DM 21/12/2007) (del 23/03/2018)**

Data di arrivo della documentazione completa: 11/05/2018

**Ha espresso il seguente parere:
PARERE FAVOREVOLE**

Il Comitato Etico di Area Vasta Nord Ovest (CEAVNO) per la Sperimentazione clinica approva lo studio in oggetto.

Lo studio potrà avere inizio soltanto dopo la stipula definitiva della polizza assicurativa; copia della polizza firmata dovrà essere inviata al CEAVNO.

Inoltre, in merito alla segnalazione degli eventi avversi, devono essere seguite le modalità e le procedure previste dalla Linea Guida MEDDEV 2.7/3; a riguardo, si rimanda al sito:

<http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index-en.html>).

Infine, in merito agli adempimenti nei confronti del Ministero della Salute, poiché lo studio rientra nelle disposizioni dell'art. 14 del Decreto Lgs 24 febbraio 1997, n. 46 emendato col D. lgs. 25.01.2010, n.37 - Recepimento Direttiva 2007/47/CE comma 3, il fabbricante dovrà notificare lo studio al Ministero della Salute e potrà iniziare prima della scadenza dei sessanta giorni.

L'indirizzo on line dove reperire i moduli per la notifica di indagine clinica è il seguente:

http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=SC&idSrv=ICPRE&flag=P

Numero registro pareri del Comitato Etico: 13143_COSOTTINI

Elenco componenti del CE presenti alla discussione e votanti che hanno dichiarato assenza di conflitti di interessi di tipo diretto o indiretto:

Dr.ssa Editta BALDINI, *Clinico Oncologo - Altresì Vicepresidente*

Dr.ssa Elena BRUNORI, *Clinico Pediatra*

Dr. Francesco CARACCILO, *Clinico Ematologo*

Prof. Romano DANESI, *Farmacologo*

Dr. Giuseppe DE VITO, *Clinico Psichiatra*

Ing. Vincenzo FERRARI, *Ingegnere Clinico*

Prof. Angiolo GADDUCCI, *Clinico Ostertrico-ginecologico*

Dr. Renato GALLI, *Clinico Neurologo*

Prof.ssa Francesca GIARDINA, *Esperto in Materia Giuridica*

Prof. Tommaso GRECO, *Esperto in bioetica*

Dr.ssa Mariella IMMACOLATO, *Medico Legale - altresì Delegato della Direzione di Area Vasta Nord Ovest*

Dr. Vincenzo PANICHI, *Clinico Nefrologo*

Prof. Claudio PASSINO, *Clinico Cardiologo - Altresì Delegato Della Fondazione Monasterio*

Dr. Luca PULIZIA, *Rappresentante Area Infermieristica*

Dr. Umberto QUIRICONI, *MMG Territoriale*

Prof. Ferruccio SANTINI, *Clinico Endocrinologo*

Dr. Luigi SPAZIANTE, *Farmacista SSR - Esperto in dispositivi medici*

Dr. Maurizio ULACCO, *Rappresentante del Volontariato o Associaz. di tutela dei pazienti*

Elenco componenti del CE presenti non votanti:

i sottoindicati componenti del Comitato dichiarano di astenersi dal pronunciarsi sullo studio, poiché sussiste un conflitto di interessi di tipo diretto e/o indiretto.

Sussistenza numero legale (n. 18 su 22)

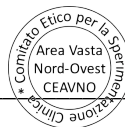
Si ricorda che è obbligo notificare al Comitato Etico:

- data di arruolamento del primo paziente;
- stato di avanzamento dello studio, con cadenza semestrale e/o annuale, corredato da una relazione scritta;
- eventuali sospette reazioni avverse gravi ed inattese, nonché eventuali incidenti o mancati incidenti;
- fine del periodo di arruolamento;
- data di conclusione dello studio studio a livello locale ed a livello globale;
- risultati dello studio, entro un anno dalla conclusione della stessa.

Il Proponente deve ottemperare alle disposizioni legislative vigenti e riferire immediatamente al Comitato relativamente a:

- deviazioni dal protocollo, anche quando queste si rendano necessarie per eliminare i rischi immediati per i partecipanti
- modifiche al protocollo, che non potranno essere messe in atto senza che il Comitato abbia rilasciato parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i partecipanti o quando le modifiche riguardino esclusivamente aspetti logistici o amministrativi dello studio.
- informazioni relative ad eventi e condizioni potenzialmente in grado di incidere negativamente sul rapporto tra rischi e benefici attesi per i partecipanti (ad es. reazioni avverse serie) e/o che incidano significativamente sulla conduzione dello studio (tutte le reazioni avverse serie).

Pisa, il 19/06/2018



Il Presidente

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "R. Janni".

Rete Pediatrica degli IRCCS

Developmental Brain Abnormality Imaging DeBrAI

An integrated network for studying developmental brain disorders

Proponente: Rete Italiana salute Dell'Età evolutiva (Rete IDEA)

Coordinatore: PI Michela Tosetti, IRCCS Fondazione Stella Maris PISA

Durata: 24 mesi

Stato dell'arte e razionale

Lo sviluppo cerebrale dell'uomo è un processo finemente organizzato che implica fasi complesse di proliferazione, differenziazione, migrazione cellulare e organizzazione funzionale. L'interruzione o l'alterazione di un qualsiasi evento può dare origine a una larga varietà di malattie determinate da particolari difetti dello sviluppo cerebrale (developmental brain disorders: DBD), le cui conseguenze includono disabilità intellettiva (ID), epilessia, disturbi dello spettro autistico (ASD) e sensomotori ed altri. I DBD impongono un importante onere medico e socio-economico dovuti a elevata prevalenza, esordio precoce, disabilità grave e cronicità. La sovrapposizione fenotipica dei DBD implica substrati patologici e neurobiologici spesso comuni. I DBD possono associarsi a malformazioni visibili dello sviluppo corticale (MCD). La maggioranza di queste condizioni ha base genetica.

La capacità della corteccia cerebrale malformata di mantenere una funzione fisiologica, per quanto semplificata, non è mai stata esplorata in studi controllati. Né è noto se le basi funzionali della plasticità e le potenzialità di recupero siano sottese da meccanismi diversi nelle lesioni malformative e non. Nelle lesioni ipossico-ischemiche, eziologia, sede e timing lesionale condizionano il recupero delle funzioni corticali e interventi riabilitativi clinici, training intensivi, o strumentali, possono indurre fenomeni di plasticità cerebrale. Non è noto tuttavia se la corteccia cerebrale sia in grado di fornire un recupero funzionale maggiore in seguito ad alterazione del programma (malformazione) o dopo alterazione precoce della sua realizzazione (lesione ipossico ischemica), né se le modalità riabilitative testate nelle lesioni ischemiche siano efficaci nelle malformazioni.

La risonanza magnetica (RM) cerebrale ha consentito lo sviluppo di una nosografia dei DBD, e delle MCD in particolare, basata sulla morfologia e sull'integrazione di conoscenze neurobiologiche dei processi di sviluppo cerebrale (Barkovich et al, 2012). In particolare la RM a campo magnetico ultra-alto (UHF, $\geq 7T$), che intendiamo utilizzare come risorsa di rete a questo progetto, può fornire un importante contributo per rispondere ai quesiti ancora senza risposta sulla organizzazione funzionale. Rispetto ai sistemi a campo più basso, queste apparecchiature offrono un notevole guadagno in termini di rapporto segnale/rumore, che porta a un potenziamento di tutti i parametri fisici e che può essere speso non solo in termini di risoluzione spaziale (fino all'ordine di un centinaio di micron), ma anche di sensibilità alle modificazioni della composizione tissutale o alla variazione di parametri fisiologici o di risoluzione temporale di fenomeni dinamici. A tali vantaggi si aggiunge il potenziale di nuove fonti di contrasto MRI per lo studio di composizione, struttura e funzione dei tessuti cerebrali. Queste sorgenti di segnale possono fornire informazioni complementari sulla

struttura molecolare e sulle dinamiche fisiologiche, metaboliche e funzionali dei processi fisiopatologici (Kraff et al, 2015:). La risonanza magnetica 7T (RM-7T) consente quindi una caratterizzazione dettagliata dei tessuti, poiché permette di misurare quantitativamente parametri fisici di potenziale interesse, correlabili con il genotipo e il fenotipo. Tale correlazione attualmente è possibile a campi magnetici clinici solo a livello di gruppi di pazienti ma non su singoli individui (Draganski et al, 2009). La possibilità di accedere a informazioni quantitative è fondamentale per l'identificazione di specifici biomarker utili nella diagnosi e/o nel follow-up del singolo paziente a seguito di interventi terapeutici di tipo farmacologico, chirurgico e/o riabilitativo (Blackmon, 2015). La RM-7T permette anche di studiare in modo avanzato la funzionalità cerebrale in relazione all'incremento del rapporto segnale/rumore e del contrasto di suscettività magnetica che governa l'effetto BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), alla base del segnale funzionale (fMRI). Particolari sequenze di acquisizione del segnale consentono di ottenere immagini di attivazione corticale con elevata specificità spaziale in tempi comparabili a quelli di un esame RM a campo magnetico clinico. Grazie allo sviluppo di tecniche adeguate, con UHF è possibile eseguire studi funzionali a risoluzioni spaziali submillimetriche, che si avvicinano alla scala dello spessore degli strati corticali (van der Zwaag et al, 2015). La combinazione delle informazioni ottenute permette l'identificazione e lo studio del funzionamento di particolari aree cerebrali, integre (Sanchez-Panchuelo et al, 2012; De Martino et al, 2015; Sanchez-Panchuelo et al, 2014) o alterate (Trampel et al, 2011). L'RM-7T può pertanto consentire precise correlazioni tra alterazioni delle performance comportamentali individuali e differenze nella struttura e nella connettività cerebrale, colmando l'attuale gap tra osservazione clinica e ricerca di base.

Contenuti innovativi e Obiettivi del progetto

Con questo Progetto di Ricerca di Rete intendiamo adottare un approccio multidisciplinare con tecnologia avanzata per lo studio della patologia cerebrale in età evolutiva finalizzato ad investigare le alterazioni morfo-funzionali e di connettività cerebrale nei DBDs associati a malformazioni corticali (MCD) focali o diffuse e confrontarli con quelli causati da lesioni cerebrali acquisite in epoca pre- peri- o post-natale precoce.

Attraverso tecniche avanzate di RM a campo clinico presenti in tutti gli IRCCS della rete IDEA, studieremo le caratteristiche anatomo-strutturali e funzionali della corteccia cerebrale nei diversi sottotipi di MCD e in un campione più ampio di soggetti con DBD, con lesione cerebrale su base ipossico-ischemica. Sarà possibile correlare il profilo clinico del paziente con MCD a indici morfostrutturali e funzionali specifici derivati dall'applicazione di tecniche di risonanza funzionale, diffusione con trattografia e perfusione, confrontandoli con i più noti modelli di lesione su base ipossico-ischemica.

La caratterizzazione del tessuto lesionale e perilesionale e la caratterizzazione della sua funzione residua, potranno avere una diretta ricaduta nella personalizzazione del trattamento chirurgico di lesioni epilettogene (van der Kolk et al, 2013; Barba et al, 2012). Inoltre, il confronto tra diversi modelli di DBD a base genetico-malformativa e ipossico-ischemica, permetterà di valutare eventuali differenze nei meccanismi di riorganizzazione e di plasticità indotta attraverso interventi di stimolazione ai fini del recupero di funzione. Determineremo, in particolare, gli effetti di diverse tipologie di intervento riabilitativo clinico o elettrofisiologico mirati a potenziare la plasticità e il recupero clinico. Questo permetterà di determinare la suscettibilità specifica ai diversi trattamenti dei soggetti con diverse caratteristiche genotipiche e cliniche. Le informazioni ottenute da questo confronto saranno approfondite con l'utilizzo della RM-7T. Infatti la RM-7T si sta affermando

sempre di più come uno strumento d'indagine straordinario per lo studio dei DBD, in relazione alla capacità di generare informazioni di tipo morfologico, metabolico e funzionale.

Recentemente, il team di ricerca che opera alla RM 7T ha dimostrato anche un nuovo approccio 7T, da mettere a disposizione di tutti i partner del progetto basato su Magnetic Resonance Fingerprinting (MRF), che permette di ottenere mappe quantitative delle grandezze fisiche contribuenti al contrasto RM in tempi brevi (Buonincontri et al. ISMRM Annual Meeting, 2016). Questo approccio si basa sulla comparazione delle evoluzioni di segnale con un dizionario pre-calcolato basato sulla modellizzazione fenomenologica delle equazioni di Bloch. Si sta valutando la possibilità di estendere l' MRF allo studio della micro-struttura cellulare, in particolare alla separazione della componente di free water e myelin water. Questa distinzione, combinata con il guadagno nel rapporto segnale/rumore (SNR) dell'UHF, può permettere di rivelare lesioni ancora non visibili con imaging tradizionale.

La RM-7T offre inoltre nuove opportunità nello studio della risonanza magnetica di nuclei diversi dall'idrogeno con basso rapporto giromagnetico, presenti naturalmente *in vivo* in piccole concentrazioni. L'imaging quantitativo ad esempio del sodio (^{23}Na MRI) permetterebbe una caratterizzazione metabolica dei tessuti cerebrali ed essere un possibile biomarker nelle patologie neurologiche oggetto di questo progetto, in quanto sensibile a insulti tissutali e deficit funzionali.

L'integrazione delle informazioni provenienti da tecniche diverse e complementari consentirà di aprire nuove prospettive nella caratterizzazione delle lesioni acquisite e delle malformazioni congenite, nonché nello studio dei conseguenti pattern di riorganizzazione e dei meccanismi di plasticità cerebrale.

PRE REQUISITO: Caratterizzazione della plasticità cerebrale in pazienti con lesioni malformative o acquisite in età precoce con RM clinica. Intendiamo caratterizzare mediante RM strutturale e fMRI i meccanismi di riorganizzazione e plasticità in pazienti con DBD dovuti a lesioni genetico-malformative o su base ipossico-ischemica acquisite in epoca precoce. Lo studio della riorganizzazione in condizioni basali sarà applicato alla funzione sensori-motoria e sensoriale visiva. Inoltre, i meccanismi di plasticità indotta saranno approfonditi per la funzione senso-motoria della mano paretica in sottogruppi di soggetti, sottoposti a diversi tipi di stimolazione atti a indurre e migliorare la funzione. I soggetti coinvolti nello studio saranno valutati sul piano clinico per quello che riguarda la funzione senso-motoria della mano paretica, visiva, cognitiva e adattiva.

In particolare, proponiamo che i pazienti reclutati dovranno aver acquisito con RM a campo clinico (1.5 o 3T), dati strutturali, di diffusione, perfusione e fMRI *task-dependent*, al fine di avere caratterizzati gli aspetti lesionali o peri-lesionali che influenzano la riorganizzazione delle funzioni sensori-motoria e visiva in modelli di DBD su base genetico-malformativa, confrontandoli con un modello acquisito su base ipossico-ischemica. Tali studi saranno poi confrontati ed approfonditi a 7T (Obiettivo Finale del progetto).

Saranno scelti modelli di DBD su base genetico-malformativa o lesionale ipossico-ischemica secondo i suddetti parametri, per studiare in modo sistematico l'impatto di eventuali fattori genetici o lesionali acquisiti sui meccanismi di plasticità e porre in correlazione queste variabili con i parametri clinici.

- **Obiettivo 1: Sviluppo e implementazione della tecnologia e di nuove metodologie di risonanza magnetica a 7 Tesla (RM-7T).** L' Installazione della nuova implementazione RM-7T (Milestone 1, M1, prevista per

il mese 6) la verifica dei requisiti tecnici e il relativo collaudo (M2, mese 9) saranno requisiti necessari alla implementazione delle nuove metodologie RM a 7T (M3: M3.1 al mese 12 e M3.2 al mese 23) Intendiamo implementare nuove metodologie per la RM-7T al fine di potenziare la sensibilità propria dell'UHF in termini di risoluzione spaziale (fino all'ordine di un centinaio di micron) di sensibilità alle modificazioni della composizione tissutale e alla variazione di parametri fisiologici, o di risoluzione temporale di fenomeni dinamici. Intendiamo inoltre identificare nuovi meccanismi di contrasto all'imaging (QSM e MRF) e nuove sorgenti di segnale RM (ex. sodio ^{23}Na) per studi di composizione, struttura e funzione dei tessuti cerebrali. Gli avanzamenti tecnologici finalizzati al raggiungimento dell'obiettivo in questione permetteranno di studiare ad altissima risoluzione le alterazioni anatomiche e metabolico-funzionali delle strutture encefaliche in DBD alla base di epilessia, disabilità intellettiva, disturbi motori e autismo, con o senza MCD visibili all'imaging convenzionale, al fine di identificare biomarker e caratterizzare la propensione dei network disfunzionali a riorganizzare la rappresentazione funzionale corticale.

Obiettivo 2: Acquisizione e analisi dati RM 7T. Il presente progetto prevede l'esecuzione di studi multidisciplinari su pazienti appartenenti a tutti gli IRCCS della rete. I dati generati nel corso delle attività svolte al fine di rispondere a quesiti specifici di un determinato obiettivo saranno costantemente interfacciati al fine di pianificare correlazioni trasversali e, se opportuno, cambiamenti di strategia che potranno potenziare l'output finale del progetto. La caratterizzazione funzionale e clinica, potrà fornire importanti indicazioni per sviluppare specifiche procedure riabilitative o interventi farmacologici.

Verrà valutata la tecnologia avanzata RM 7T e la sensibilità di ogni tecnica sviluppata nella caratterizzazione microstrutturale delle lesioni in modo da definire un protocollo integrato di neuroimaging a 7T da applicare sui pazienti DBD, al fine di integrare le conoscenze sulle correlazioni genotipo/fenotipo e migliorare la caratterizzazione delle modificazioni indotte dagli interventi terapeutici. (Protocolli RM 7T per patologia, M4: M4.1 al mese 15 e M4.2 al mese 18;) Complemento esami RM-7T, M5, mese 23)

Obiettivo 3: Al fine di ottimizzare l'interscambio di dati tra i diversi centri, abbiamo pianificato aggiornamenti periodici basati su teleconferenze (con cadenza mensile) e riunioni "*vis-à-vis*" di presentazione e discussione di dati (con cadenza trimestrale). Verrà anche sviluppata una **piattaforma informatica atta alla condivisione** dei dati acquisiti e dei risultati della RM 7T tra i diversi IRCCS (Condivisione dei risultati della RM 7T tra i diversi IRCCS mediante piattaforma sviluppata ad hoc, M6, mese 24).

Articolazione delle attività

Il progetto può essere diviso in due grandi workpackages (WP) per i primi due macro obiettivi proposti e un WP di integrazione dei dati e di conoscenze nella Rete IDEA:

WP1 (IRCCS Fondazione Stella Maris Pisa e tutti gli IRCCS, e personale reclutato ad hoc per tutti gli IRCCS per lo Sviluppo e implementazione di nuove metodologie di risonanza magnetica a campo RM clinico e a 7 Tesla (RM-7T)

Svilupperemo tecniche di imaging per implementare l'alta risoluzione spaziale (HiRes) nella caratterizzazione anatomo-strutturale e metabolico-funzionale dei DBD ed identificare nuovi potenziali biomarker metabolici. In particolare, utilizzeremo:

1) L'HiRes, applicata a immagini anatomiche, alla RM funzionale (fMRI) e all'imaging pesato in diffusione (DTI) per avere, su scala submillimetrica, immagini sensibili a particolari proprietà metaboliche e di microstruttura, che permetteranno di studiare la localizzazione e l'organizzazione delle funzioni cerebrali a livello delle colonne corticali e le funzioni primarie e dei meccanismi di plasticità cerebrale nei DBD e in particolare nelle MCD. Esploreremo diverse tecniche di acquisizione, sviluppando parallelamente target-imaging ad altissima risoluzione spaziale in specifiche aree dell'encefalo, così come tecniche di indagine whole-brain al fine individuare e valutare le possibili anomalie di connettività tra le regioni cerebrali interessate nei diversi DBD. A 7T verrà utilizzato uno stimolatore vibrotattile sviluppato *ad hoc* in collaborazione con *Linari Engineering (Pisa)* per discriminare con fMRI a 7T le componenti sensitiva e motoria a livello della regione perirolandica (sede del controllo motorio primario) in un modello di lesione unilaterale, al fine di individuare possibili modalità di riorganizzazione delle due funzioni, da porre in relazione con misure cliniche di recupero funzionale

2) Le mappe di suscettività magnetica (QSM) per differenziare le diverse componenti cerebrali, rivelare strutture anatomiche microscopiche, e caratterizzare quantitativamente gli aspetti lesionali e gli eventuali processi di neuroinfiammazione. Rispetto alle tecniche QSM già implementate presso IMAGO7, svilupperemo algoritmi che, nella fase di elaborazione dei dati, possono sfruttare informazioni rilevanti ottenute dall'imaging pesato in diffusione.

3) MR Fingerprinting in 3D per la caratterizzazione microstrutturale dei tessuti. La nostra estensione di questa tecnica permette la separazione dei singoli contributi al segnale, come free water e myelin water, e può incrementarne la sensibilità e specificità per studiare lesioni attualmente non visibili. Svilupperemo inoltre hardware, software e tecniche di imaging per la quantificazione delle concentrazioni di sodio (^{23}Na) *in vivo* al fine di rivelare possibili alterazioni di processi metabolici che avvengono a livello micro-strutturale di membrana cellulare in alcuni specifici DBD e in particolare nelle MCD e valutare il possibile ruolo del sodio come biomarker per la diagnosi, caratterizzazione o follow-up della malattia.

WP2 (Tutti gli enti IRCCS): protocollo integrato di neuroimaging a 7T e clinico per la caratterizzazione della plasticità cerebrale in pazienti con lesioni malformative o acquisite

Caratterizzeremo clinicamente la funzione sensori-motoria, visiva, cognitiva e adattiva in bambini e giovani adulti con DBD per la correlazione con i dati RM anatomo-funzionali. Inoltre, confronteremo le lesioni su base genetico-malformativa e quelle ipossico-ischemiche utilizzando RM strutturale e funzionale per lo studio della riorganizzazione delle funzioni sensori-motoria e visiva.

In particolare utilizzeremo le metodologie per studi di imaging a UHF implementate nel WP1 ad hoc per lo studio della patologia di interesse nei pazienti oggetto di approfondimento clinico (e ove necessario molecolare) al fine di fornire una caratterizzazione morfologica e funzionale altamente accurata dei fenotipi oggetto di studio. L'integrazione delle informazioni derivanti dalle diverse indagini potrà portare a una descrizione dettagliata dei processi di organizzazione anatomo-funzionale dell'encefalo da utilizzare per correlazioni con i dati clinici e genetici.

WP3: Integrazione ed implementazione di un data cluster.

Sviluppo di procedure e di software per la condivisione dei dati RM 7T e la loro elaborazione in un data center accessibile da tutta la Rete.

Cronoprogramma

Dal 1° mese al 12° mese:

Tutti gli IRCCS si occuperanno della messa a punto del protocollo clinico e di neuroimaging a campo clinico per la definizione anatomo-funzionale delle lesioni nei DBD.

I team di ricerca coinvolti nel WP1 (IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa e i nuovi ricercatori reclutati ad hoc, (Obiettivo 1- Attività 4) in collaborazione con il personale operante alla RM 7T) collaboreranno alla messa a punto dell'hardware (Obiettivo 1 - Attività 1, 2 e 3; Milestone 1 e 2), delle sequenze di acquisizione e dei metodi per l'analisi dei dati RM UHF e per la coregistrazione delle immagini a diverso contrasto sul sistema RM a 7T (Obiettivo 1 Attività 5; Milestone 3.1)

Dal 6° mese al 24° mese:

Nell'ambito del WP2, tutti gli IRCCS inizieranno il reclutamento dei pazienti, eseguiranno la caratterizzazione clinica e neurofisiologica e le indagini di RM a campo clinico (Obiettivo 2 - Attività 1). Verranno reclutati una coorte di pazienti ed eseguirà una caratterizzazione clinica mediante test basale per le funzioni sensori-motoria, visiva, cognitiva e adattiva. Sarà inoltre effettuato lo studio di RM strutturale e funzionale a campo clinico per la caratterizzazione della riorganizzazione in condizioni basali.

Nell'ambito del WP1, il team di ricerca esperti di RM a UHF si occuperà di ottimizzare i protocolli per la RM-7T *in vivo* per la verifica della quantificazione dei segnali attraverso misure su fantocci con proprietà note e l'acquisizione e l'analisi di dati su soggetti normali. In particolare, saranno implementate nuove tecniche per la misura della diffusione, non acquisibile ad oggi a 7 Tesla, e nuovi algoritmi per l'elaborazione dei dati. Per le tecniche quantitative saranno inoltre eseguite misure di calibrazione e di ripetibilità intra- e inter- soggetto. (Obiettivo 1 Attività 5; Milestone 3.2)

Dal 12° mese al 24° mese

Nell'ambito del WP2, tutti gli IRCCS collaboreranno alla acquisizione dei protocolli di RM-7T su diversi sottogruppi di soggetti classificati per fenotipo clinico, si occuperanno dell'analisi dei dati RM7T, della co-registrazione e dell'integrazione dei dati anatomici, metabolici e quantitativi (HiRES QSM e MRF, MRI, 23Na). Gli stessi team di ricerca definiranno inoltre gli stimoli funzionali da utilizzare per la caratterizzazione fMRI a 7T su un sottogruppo di soggetti selezionati, acquisiranno e analizzeranno i dati e li confronteranno con i dati a 1.5 o 3T ottenuti in ogni IRCCS (Obiettivo 3 - Attività 2; Milestone 5).

Nell'ambito del WP3, verrà completata l'analisi dei dati di RM-7T e la correlazione coi dati clinici nonché il confronto tra i risultati ottenuti nei DBD su base genetico-malformativa e ipossico-ischemica. Tutti gli IRCCS della RETE coinvolta nel progetto parteciperanno all'integrazione dei dati con la piattaforma sviluppata al fine di identificare biomarker cerebrali specifici (Obiettivo 3 - Attività 2; Milestone 6) .

Expertise già acquisite

IRCCS parti del progetto da tempo collaborano in reti e progetti sulle tematiche della neuroimaging pediatrica (tra cui il Progetto “Colibrì”).

L’IRCCS Fondazione Stella Maris (FSM) insieme all’ **IRCCS Medea** ed in collaborazione con altri Enti ha costituito nel 2010 a Calambrone (Pisa) un centro per le tecnologie avanzate di RM in neuroscienze, dove è stato installato l’unico sistema RM 7T per uso sull’uomo in Italia. Il sistema ha iniziato ad operare nel 2012 ed ad oggi sono stati studiati più di 450 soggetti, con importanti risultati sia in ambito tecnologico che nell’applicazione alla patologia dell’adulto e del bambino.

Inoltre, la RM a 7T di Pisa è stato il primo centro di ricerca in assoluto ad applicare l’UHF allo studio delle patologie dell’età pediatrica (>60 soggetti minorenni studiati ad oggi), valutandone anche gli importanti aspetti di sicurezza (Tiberi et al, 2016).

Sono stati ottenuti importanti risultati in diversi ambiti della ricerca applicata alla clinica concernenti le malattie neurodegenerative (Cosottini et al, 2016; Cosottini et al, 2016:), le MCD (Guerrini & Dobyns 2014; De Ciantis et al, 2015) e l’epilessia (De Ciantis et al., 2016).

Gli IRCCS FSM e Medea condividono l’interesse nell’utilizzo del sistema 7T per lo studio ad altissima risoluzione sia anatomico che metabolico-funzionale delle strutture encefaliche e la sua applicazione alla patologia dell’età evolutiva, in particolare nello studio delle lesioni focali epilettogene, potenziali target neurochirurgici, delle malformazioni congenite e delle anomalie vascolari, nello studio della riorganizzazione anatomo-funzionale in soggetti affetti da disturbi del neurosviluppo, deficit cognitivi e lesioni acquisite, nell’indagine dei meccanismi di plasticità cerebrale, nonché nella individuazione di biomarker per la quantificazione degli effetti dei trattamenti riabilitativi su tali pazienti.

L’**IRCCS Gaslini** è interessato all’iniziativa per affinare le potenzialità di nuovi protocolli di imaging per la caratterizzazione prechirurgica di pazienti affetti da epilessia, confrontando i risultati della RM 7T con scanner convenzionali, così come quella delle lesioni neoplastiche in termini sia di correlazione con le aree nobili che per la scelta del target biotico. Di particolare interesse è anche lo studio di pazienti pediatrici nati con prematurità di alto grado con emorragia intraventricolare perinatale e del conseguente sviluppo della corteccia cerebrale e delle afferenze cerebello-talamiche.

Anche l’**IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG)** ha vasta esperienza di imaging ed è interessato allo studio di pazienti epilettici per l’individuazione ed il corretto planning per i candidati alla chirurgia, alla valutazione di pazienti oncologici per la caratterizzazione e il planning chirurgico migliorando la performance in termini di risparmio funzionale, alla valutazione delle alterazioni corticali associate alla Sclerosi Multipla pediatrica, contribuendo a predire l’outcome neuropsichiatrico.

I 4 Enti di cui sopra hanno costituito una rete operativa nell’ambito del bando Conto Capitale, per acquisire in comune una importante componente (trasmissione parallela per il sistema UHF)

Anche gli **IRCCS Burlo Garofolo e Oasi** dispongono di scanner ed expertise negli ambiti previsti dal progetto.

Le esperienze maturate a Pisa e nei centri UHF hanno consentito di dimostrare i grandi vantaggi dell’UHF per rapporto segnale/rumore, risoluzione spaziale e sensibilità ma al contempo anche di valutarne i problemi e le limitazioni, derivanti soprattutto dalle disomogeneità dei campi magnetici.

Enormi progressi tecnologici sono stati fatti per risolvere il problema. In particolare, l'introduzione del sistema di trasmissione parallela è riuscita a migliorare le prestazioni dell'UHF, consentendone l'uso in numerose applicazioni aggiuntive.

Finanziamento richiesto

Il progetto utilizzerà infrastrutture e strumentazioni già in dotazione presso gli IRCCS partecipanti, a meno dei costi di esami non remunerati dal SSN. Permetterà lo sviluppo e l'implementazione delle tecniche di imaging ed in particolare a formare personale altamente qualificato nel campo della Risonanza Magnetica anche a Campo Ultra Alto (una unità di personale per ogni IRCCS).

Il costo complessivo stimato del progetto è pari a **€ 1.000.000**

Elenco IRCCS della rete IDEA afferenti al progetto ed i loro referenti

- IRCCS Fondazione Stella Maris (Dr. Michela Tosetti)
- IRCCS Eugenio Medea (Dr. Filippo Arrigoni)
- IRCCS Associazione Oasi Maria SS (Dr. Carmelo Amato)
- IRCCS Burlo Garofolo (Dr. Marco Carrozzi)
- IRCCS Giannina Gaslini (Dr. Andrea Rossi)
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Dr. Lorenzo Figà Talamanca)

Legale RAPPRESENTATE RETE IDEA: Prof Bruno Dallapiccola

Coordinatore Scientifico di Progetto : Michela Tosetti – IRCCS Fondazione Stella Maris