



DELIBERAZIONE PRESIDENZIALE n. 15 del 13 Dicembre 2019

Oggetto: DGRB n. 865 del 29/07/2016- Provvedimenti

IL PRESIDENTE

PREMESSO che:

- Con provvedimento della G.R. di Basilicata n.865 del 29/07/2016 si provvedeva nell'ambito della riprogrammazione delle economie dichiarate al 30/04/2016 del FSR 2000-2006 ad una programmazione di nuovi interventi;
- Tra questi veniva prevista l'assegnazione di € 400.000,00 (quattrocentomila) per un progetto di ricerca sulla neuropsichiatria infantile con particolare riguardo alle patologie autistiche attuato dalle Aziende Sanitarie di Potenza e di Matera attraverso la Fondazione Stella Maris;
- Richiamate le DDGGRR n. 1455/2015, 1106/2015 e 691/2015 e 407/2016 relative al protocollo d'intesa tra la Regione Basilicata e la Fondazione Stella Maris IRCCS di Calambrone (PI) ed alla individuazione quale soggetto attuatore del predetto protocollo la propria partecipata Fondazione Stella Maris Mediterraneo;
- Dato atto che con determina dirigenziale del Dirigente generale del Dipartimento Politiche della Persona della Regione Basilicata n. 559 del 22/09/2017 nelle more della messa a disposizione dei fondi di cui alla DGR 865/2016 viene assegnato l'importo di € 50.000,00 per l'avvio delle attività di ricerca previste dal richiamato protocollo d'intesa approvato con la DGR 1455 del 10/11/2015 alla Fondazione Stella Maris Mediterraneo quale soggetto attuatore del medesimo protocollo;
- Visto l'allegato progetto di ricerca predisposto dalla Direzione Scientifica della Fondazione a implementazione dell'attività avviata a seguito dell'erogazione dei fondi di cui alla determina dirigenziale n. 559/2017;
- Ritenuto di doverlo approvare e trasmettere per la successiva approvazione anche da parte dell' Azienda Sanitaria di Potenza e che provvederà a trasmetterlo alla Regione Basilicata per il successivo proseguo;

DELIBERA

Per quanto esposto in narrativa che qui si intende integralmente richiamato:



FONDAZIONE
STELLA MARIS
MEDITERRANEO
ONLUS

- Di approvare l'allegato progetto di ricerca ad implementazione dell'attività avviata con i fondi di cui alla determina dirigenziale del Dirigente generale del Dipartimento Politiche della Persona della Regione Basilicata n. 559 del 22/09/2017 e da eseguirsi con i fondi di cui alla DGRB 865 del 29/07/2016;
- Di trasmettere il presente provvedimento con l'allegato progetto all'Azienda Sanitaria di Potenza che provvederà, dopo l'eventuale approvazione, all'inoltro dello stesso al competente Dipartimento della Regione Basilicata.

Chiaromonte, li 13/12/2019



IL PRESIDENTE

D. Mario MARRA

Progetto di ricerca sulla neuropsichiatria infantile con particolare riguardo alle patologie autistiche

I disturbi del neurosviluppo sono un grande raggruppamento di disturbi spesso tra loro associati che comprendono i disturbi dello spettro autistico, la disabilità intellettiva, i disturbi dell'apprendimento, il disturbo da deficit di attenzione, i disturbi del linguaggio e della motricità. Tali disturbi sono spesso tra loro associati e frequentemente in comorbidità con altri disturbi neurologici (come l'epilessia), e psichiatrici (come i disturbi dell'umore e i disturbi d'ansia). Essi, nel loro insieme, rappresentano la patologia prevalente di cui si occupa la neuropsichiatria infantile. Tra i disturbi del neurosviluppo, i disturbi dello spettro autistico rappresentano una classe di disturbi di particolare interesse anche per la loro crescente importanza epidemiologica; si è infatti passati nel corso degli ultimi venti anni da una prevalenza di un bambino ogni 2500 ad un bambino ogni 59. L'unico studio italiano compiuto due anni fa nell'area della Provincia di Pisa ha riportato una prevalenza di un bambino ogni 87. I criteri diagnostici sono stati recentemente ridefiniti e sono organizzati attorno a due aree: anomalie qualitative nell'ambito sociocomunicativo e presenza di comportamenti rigidi e stereotipati. La aumentata prevalenza costituisce un problema rilevante per la salute pubblica poiché il loro impatto, sulla famiglia e sul sistema sociale oltre che sull'individuo, persiste per tutta la vita, richiede interventi complessi, ed ha uno dei costi sanitari più elevati. Una recente ricerca (Buescher et al. 2014) ha stimato che le spese sostenute dai servizi sanitari nazionali nella gestione e nel supporto degli individui con autismo durante il corso della loro vita si aggira intorno ai 1.2 milioni di euro, cifra che si incrementa fino a 2.1 milioni di euro in caso di autismo associato a disabilità intellettiva e/o ad altre comorbidità. È anche dimostrato che gli interventi specifici e precoci o precocissimi sono in grado di portare il bambino a livelli di funzionamento migliori e quindi di ridurre il suo costo sociale.

L'autismo ha una origine neurobiologica accertata anche se i meccanismi che ne sono alla base non sono ancora del tutto noti. Il disturbo comportamentale, sempre meglio definito dal punto di vista dei criteri diagnostici, è da considerare come un effetto a valle di una alterazione precoce della connettività cerebrale (sinaptogenesi, pruning, migrazione, sistemi di eccitazione/inibizione) che di sicuro precede le manifestazioni comportamentali e che dipende da una interazione atipica tra fattori genetici ed ambientali. Di conseguenza, i protocolli clinici dovrebbero concentrarsi sia sulle manifestazioni comportamentali di uno sviluppo atipico, sia sui biomarcatori neurofisiologici che potrebbero indirizzare la diagnosi quando i segni comportamentali non sono ancora chiaramente presenti. Recentemente diversi studi sperimentali hanno messo in evidenza la possibilità di

utilizzare i movimenti oculari e la misurazione della risposta pupillare come biomarcatori neurofisiologici, dimostrando come essi risultino altamente predittivi della diagnosi di autismo e capaci di differenziare soggetti ad alto e basso rischio. Sempre più evidenze stanno emergendo riguardo al fatto che la sola predisposizione genetica non è sufficiente ad indurre la patologia (ad eccezione degli autismi monogenetici - come ad esempio la Dup15q – che rappresentano l'8-10% degli autismi). Accanto alla fragilità genetica devono pertanto essere considerati fattori ambientali che potrebbero modificare l'espressività genetica e favorire il nascere e lo svilupparsi dell'autismo nelle età più precoci dello sviluppo. I meccanismi epigenetici svolgono un ruolo fondamentale nel mediare l'interazione tra geni ed ambiente; sempre più studi stanno dimostrando che una alterata regolazione dei meccanismi epigenetici è alla base dell'insorgenza di molte malattie complesse, dal cancro alle malattie del neurosviluppo. L'importanza di questa ipotesi sta nel fatto che in queste patologie è possibile pensare ad interventi preventivi (a volte chiamati 'pre-emptive' cioè in grado di ridurre gli effetti del disturbo sui meccanismi cerebrali). Per questi motivi capire meglio le relazioni che intercorrono tra le caratteristiche cliniche dell'autismo e marcatori di tipo epigenetico, possono aiutare a comprendere l'eziopatogenesi della malattia, contribuire alla diagnosi della malattia, e a strutturare interventi di prevenzione primaria e secondaria. Inoltre, data la natura dinamica delle modificazioni epigenetiche, si intravede una grande potenzialità di questa ricerca nella individuazione dei fattori che possono mediare o modulare la risposta ai trattamenti precoci. Tra i fattori genetici debbono essere considerate le copy number variations (CNV) che interessano aree genetiche causali, ma più spesso si tratta di fattori genetici di suscettibilità che, interagendo con fattori ambientali, possono indurre fenotipi patologici mediante meccanismi epigenetici come la metilazione del DNA che è ritenuta molto sensibile agli effetti dell'ambiente. Si suppone che questi fattori ambientali, genetici ed epigenetici contribuiscano in modo determinante alle traiettorie evolutive dei disturbi autistici condizionandone anche la risposta ai trattamenti precoci.

Lo sviluppo della ricerca in questo ambito deve pertanto prevedere:

- 1) Identificazione dei fenotipi clinici (sia trasversalmente al momento della diagnosi che longitudinalmente al fine di definire le traiettorie evolutive che sono parte integrante del fenotipo clinico) attraverso la somministrazione di strumenti internazionalmente riconosciuti come gold standard per la valutazione dell'autismo (ADOS-2, ADI-R, RBS, SRS, SCQ, CASD) e di altri strumenti utili per la definizione del profilo di sviluppo adattivo (Vineland-2), cognitivo (Griffiths scales, scale Weschler), linguistico (McArthur, TCGB, CCC-2), comportamentale (CBCL), sensoriale (Sensory Profile); interattivo (BOSSC). Lo studio del fenotipo deve poi considerare le comorbidità neurologiche (ad esempio epilessia),

psichiatriche (ad esempio disturbi dell'umore e d'ansia) e di altri disturbi del neurosviluppo (ad esempio disturbi dell'apprendimento).

- 2) Somministrazione di questionari alle madri dei bambini per ottenere informazioni riguardo a potenziali fattori di rischio 'ambientale' nell'eziopatogenesi della malattia, incorsi durante la gravidanza (ad esempio fattori stressogeni) o durante il periodo peri-natale (ad esempio taglio cesareo), o immediatamente postnatali. In questo ambito verrà sviluppata in collaborazione con la Davis University di Sacramento una specifica intervista (ELEAT) sui fattori individuali.
- 3) Prelievo di sangue periferico su cui verranno eseguite indagini genetiche (polimorfismi di geni coinvolti nel ciclo dei folati e analisi delle CNV) ed epigenetiche (studio di metilazione globale e gene specifica). Questa parte della ricerca potrà essere svolta oltre che grazie al laboratorio di genetica dell'ospedale di Matera in collaborazione con il Laboratorio di Genetica Medica dell'Università di Pisa, Prof. Lucia Migliore.
- 4) Monitoraggio del tipo e quantità di trattamento praticato dal bambino, secondo una griglia formulata ad hoc e che terrà conto delle risorse che attualmente la regione Basilicata dedica al trattamento dei bambini ed adulti autistici. Lo studio delle traiettorie in corso di trattamento potrà permettere di definire mediatori e modulatori della risposta ai trattamenti e quindi sviluppare indicazioni su 'cosa-è-utile-a-chi' ed uscire dal facile errore che esista un trattamento utile per tutte le persone con autismo.
- 5) Studio dell'attenzione congiunta mediante metodologie di eye-tracking allo scopo di quantificare il suo disfunzionamento, che è considerato un aspetto nucleare di tutti i disturbi dello spettro dell'autismo, e di monitorare longitudinalmente le sue caratteristiche in fase di pre-trattamento, in corso di trattamento, e a fine trattamento. Verrà in particolare studiata l'iniziativa di attenzione congiunta che si è rivelata come l'indice più informativo dei disturbi dello spettro autistico. A tale scopo verranno sviluppati nuovi ed originali paradigmi al fine di permettere l'analisi di ulteriori componenti specifiche del meccanismo di attenzione congiunta.
- 6) Ricerca di biomarcatori. Relativamente a ciò sarà implementato un protocollo di valutazione atto ad indagare la risposta pupillare al fine di comprendere se questo indice neurofisiologico possa rappresentare un biomarcatore predittivo dell'autismo. Tale progetto viene svolto in collaborazione con l'Università di Pisa e di Firenze, ed è già inserito all'interno di due importanti progetti europei (European Research Council) che vedono la Fondazione Stella Maris Mediterraneo come centro clinico di riferimento.

- 7) Sviluppo di un sistema di individuazione del rischio, diagnosi precoce ed intervento tempestivo in grado di accorciare in modo significativo l'attuale gap temporale tra preoccupazioni dei genitori, che di solito si collocano tra i 12 e i 18 mesi (ma a volte anche prima), ed intervento. Questo aspetto sarà sviluppato anche grazie all'essere già parte dei progetti NIDA (per i programmi di sorveglianza dei fratelli di bambini già diagnosticati; popolazione in cui il rischio diventa di circa il 20%) ed Early Bird (per la definizione di indici clinici precoci di rischio ad alta correlazione con la diagnosi di autismo) e si porrà in sequenza con l'esperienza già acquisita dai pediatri della Regione Basilicata attraverso il progetto Prima Pietra. In questo progetto verranno considerate anche altre popolazioni a rischio come quella dei bambini prematuri nati al di sotto della 32^a settimana o piccoli per età gestazionale. Lo studio di quanto avviene nei primi 18 mesi di vita di questi bambini è di grande importanza in quanto l'individuazione precoce del disturbo autistico ha essenzialmente il fine di inserire fin da subito il bambino all'interno di programmi riabilitativi intensivi ed individualizzati. Diversi studi hanno dimostrato quanto una precoce ed intensiva presa in carico possa modificare favorevolmente la prognosi di bambini affetti da autismo poiché a tale la plasticità cerebrale è ancora molto ampia.
- 8) Valutazione della efficacia di un trattamento precocissimo ed estremamente innovativo centrato sul coinvolgimento dei genitori già in essere presso il presidio di Chiaromonte (PZ). Tale progetto applica un modello di trattamento denominato Early Start Denver Model ed è svolto in collaborazione con l'Università del Michigan (Prof. Costanza Colombi)
- 9) La creazione di una banca dati clinica e biologica darà la possibilità di lavorare su una grossa quantità di dati con approcci orientati ai "big data", ovvero orientati a comprendere tutta l'eterogeneità dell'autismo, grazie alla loro ampiezza in termini di campione ma anche alla varietà delle loro caratteristiche, in termini di fenotipi clinici e di dimensioni cliniche e biologiche (biomarcatori) misurate. Questa grande quantità di dati verrà successivamente analizzata utilizzando metodologie di statistica avanzata, in particolare utilizzando approcci di tipo top-down (pattern classification) ed approcci di tipo bottom-up (stratification), i primi che integrano misure biologiche e comportamentali per estrarre un modello predittivo corrispondente alla diagnosi di autismo, i secondi che utilizzano diverse fonti di informazione per trovare sottostrutture significative all'interno del fenotipo dell'autismo. Lo scopo di comprendere l'eterogeneità dei disturbi dello spettro autistico è quello di arrivare ad una medicina di precisione al fine di rendere più efficaci e personalizzati gli interventi riabilitativi; tale approccio può avere importanti ricadute sulla organizzazione e sui costi del servizio sanitario.

In definitiva il progetto mira a chiarire il ruolo che fattori genetici ed ambientali hanno nell'insorgenza e nelle traiettorie evolutive dei disturbi dello spettro autistico (assunti come paradigmatici dei disturbi del neurosviluppo). Potranno essere individuati marcatori epigenetici sensibili e correlabili con specifici endofenotipi comprensivi della risposta al trattamento precoce. Ciò sarà importante per avere informazioni sull'eziopatogenesi della malattia, per favorire lo sviluppo di marker diagnostici di malattia e di indici biologici predittivi di risposta al trattamento precoce. Si cercherà di focalizzare lo studio all'autismo in età precoce, cercando di correlare profili clinico-terapeutici dello sviluppo con fattori di esposizione pre/perinatale e con biomarcatori (tra cui quelli genetici ed epigenetici), e attraverso l'applicazione di metodologie che permettono di maneggiare una grande mole di dati quali le reti neurali artificiali. Tutto ciò potrà essere fatto grazie alla consolidata attività di diagnosi e cura avviata presso i presidi di Matera e di Potenza e potrà contribuire a migliorare la rete dei servizi e i meccanismi di prevenzione, sia primaria che secondaria e terziaria, in questo ambito clinico agendo a modello anche per altri ambiti clinici relativi ai disturbi del neurosviluppo (effetti traslazionali). Si tratta quindi di una ricerca che ha caratteristiche di ricerca corrente che, a partire dall'autismo precoce, permetterà nel corso degli anni di creare una banca dati clinici e biologici utili per future ricerche nell'ambito più generale dei disturbi del neurosviluppo.

Il progetto sarà costituito da diversi Working Packages (WP):

1. Sviluppo ed elaborazione di protocolli di monitoraggio per il rischio di autismo specifici per l'età, a diversi intervalli temporali (12-18-24-30 mesi). **(Working Package 1)**
2. Sviluppo di biomarcatori psicofisiologici (EEG, movimenti oculari e pupillometria) e la loro evoluzione nel tempo attraverso la registrazione longitudinale, al fine di determinare profili delle diverse categorie di rischio ed eventuali deviazioni durante lo sviluppo. **(Working Package 2)**
3. Ricerca di fattori di rischio genetici, epigenetici ed ambientali **(Working Package 3)**
4. Rilevazione di predittori dello sviluppo sull'efficacia dei trattamenti ed in particolare di un modello di intervento precoce (ESDM) con alto coinvolgimento dei genitori. **(Working Package 4)**

Budget previsto dal progetto

	1° anno	2° Anno	Totali
Personale			
• Contratto Psicologo Ricercatore	50.000	50.000	100.000
• Contratto Biologo/Genetista (P/T)	25.000	25.000	50.000
• Ingegnere Biomedico (P/T)	25.000	25.000	50.000
• 1 Borsista Psicologo/Biologo	20.000	20.000	40.000
Attrezzature	25.000	25.000	50.000
Materiale di consumo	10.000	10.000	20.000
Missioni, Congressi e Pubblicazioni	15.000	15.000	30.000
Overhead (15%)	30.000	30.000	60.000
Totali	200.000	200.000	400.000