

# Ricerca e cura

La rivista scientifica dell'AOU Meyer IRCCS

periodico online open access



[www.ricercaecura.it](http://www.ricercaecura.it)



1-2  
2025

Con il contributo di

Fondazione  
Ospedale  
Pediatrico  
**Meyer**

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

# Ricerca e cura

## La rivista scientifica dell'AOU Meyer IRCCS

periodico online open access

1-2 2025



**Direttore scientifico**  
Renzo Guerrini

**Direttore responsabile**  
Maria Vittoria Giannotti

**Comitato editoriale**  
Lorena Di Simone  
Lorenzo Genitori  
Emanuele Gori  
Mirco Gregorini  
Giuseppe Indolfi  
Stefano Masi  
Paola Romagnani

**Redazione**  
Valentina Barberi  
Tel. 050 3130285 • vbarberi@pacinieditore.it

**Editore**  
Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca 1  
56121 Pisa • www.pacinimedicina.it

© Copyright by  
Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer  
IRCCS

### Editoriale

Una nuova rivista dedicata alla ricerca ..... 1  
*Renzo Guerrini*

### Ricerca

Come si sta costituendo l'IRCCS Meyer ..... 3  
*Salvatore De Masi, Francesca Cheli*

La biobanca dell'Azienda Ospedaliera Universitaria  
Meyer IRCCS ..... 10  
*Valerio Conti*

Il processo di strutturazione dell'integrità  
della ricerca nell'Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS ..... 18  
*Maria Carmela Leo, Alessio Fabbiano*

Le tre linee di ricerca del Meyer ..... 28  
*Paola Romagnani, Renzo Guerrini, Iacopo Sardi*

Focus su attività di neurogenetica e neurobiologia ..... 32  
*Davide Mei, Valerio Conti, Renzo Guerrini*

Focus sull'importanza dei registri di patologia ..... 40  
*Simona Balestrini*

Trial innovativi e medicina di precisione ..... 48  
*Simona Balestrini, Paolo Lionetti, Stefania Gianassi,  
Alessandra Pugi*

Focus su attività di Neuro-Oncologia ..... 54  
*Iacopo Sardi, Elena Pasquinelli*

La nefrologia pediatrica del Meyer ..... 57  
*Paola Romagnani*

Un anno con nirsevimab: come in Toscana  
l'immunizzazione ha cambiato la storia dell'RSV ..... 64  
*Chiara Azzari, Francesco Nieddu, Marta Verzieri, Francesca Figlioli,  
Marina Vignoli, Silvia Ricci, Federica Attaianese, Giuseppe Indolfi,  
Maria Moriondo*



## Editoriale

# Una nuova rivista dedicata alla ricerca

**Renzo Guerrini**

*Direttore Scientifico f.f. Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS*

La migliore assistenza al malato è erogata in contesti ospedalieri in cui clinica, ricerca e didattica ricevono eguale dedizione e sono combinate in modo da potenziarsi reciprocamente. Con il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per le discipline pediatriche (IRCCS), ottenuto nel 2022, il Meyer consolida il proprio ruolo di centro di riferimento nazionale e internazionale per l'elevata complessità delle patologie dell'età evolutiva e apre nuove prospettive alla ricerca traslazionale e clinica dedicata all'infanzia. Questa nuova dimensione merita di essere presentata in modo dettagliato. Per questo, grazie al sostegno

---

della Fondazione Meyer, nasce **Ricerca e cura, la rivista scientifica dell'AOU Meyer IRCCS**, pensata per esporre l'intreccio virtuoso tra assistenza, ricerca clinica e didattica, che caratterizza l'identità dell'ospedale pediatrico di Firenze.

La rivista si propone come spazio di condivisione e approfondimento delle attività scientifiche, dei progetti e delle linee di ricerca sviluppate in ambito pediatrico, con l'obiettivo di valorizzare il contributo di ricercatori, clinici e professionisti impegnati quotidianamente nel migliorare la salute dei bambini e degli adolescenti.

**Ricerca e cura** nasce per documentare e diffondere una visione della pediatria che unisce scienza, cura e umanità, in un percorso di conoscenza condivisa al servizio del futuro dei più piccoli.

Questo primo fascicolo offre una fotografia aggiornata di come l'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS stia costruendo un modello di ricerca e cura sempre più integrato e orientato all'innovazione pediatrica.

La parte istituzionale, dedicata alla costituzione dell'IRCCS, alla biobanca e all'integrità della ricerca, racconta le fondamenta di un sistema che cresce in modo strutturato, trasparente e aperto alla collaborazione.

Il cuore del fascicolo è rappresentato dai contributi scientifici delle diverse aree cliniche. La Neuro-Oncologia mostra un percorso altamente multidisciplinare, dove profilazione molecolare, terapie innovative e programmi come Genodrug-P aprono a trattamenti sempre più personalizzati. La Nefrologia pediatrica presenta risultati che stanno già cambiando la pratica clinica: approcci pro-rigenerativi, diagnostica avanzata basata su autoanticorpi e genetica funzionale, percorsi rapidi e follow-up intelligenti.

Altrettanto significativo è il contributo sull'esperienza toscana con nirsevimab, che documenta una riduzione senza precedenti delle ospedalizzazioni da RSV e dimostra il valore di una strategia di prevenzione universale e ben coordinata.

Completano il fascicolo gli approfondimenti clinici e traslazionali delle diverse Unità di Ricerca, dalle scienze omiche alla chirurgia, confermando il ruolo del Meyer come istituto capace di trasformare la conoscenza scientifica in percorsi di cura concreti e sostenibili.

Un insieme di contributi che testimonia un impegno comune: costruire un futuro in cui ogni bambino possa beneficiare delle migliori evidenze, delle migliori tecnologie e della migliore alleanza tra ricerca e clinica.

Buona lettura



## Ricerca

# Come si sta costituendo l'IRCCS Meyer

**Salvatore De Masi, Francesca Cheli**

SOSD Coordinamento Ricerca, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer  
IRCCS

## Sommario

L'articolo illustra la costituzione dell'IRCCS Meyer, riconosciuto nel 2022 in ambito pediatrico, e il suo sviluppo come centro di ricerca traslazionale integrato con l'assistenza clinica. L'ospedale ha creato una Direzione Scientifica con tre linee di ricerca (pediatria internistica, neuroscienze-genetica, chirurgia-oncoematologia), rafforzato infrastrutture e collaborazioni nazionali e internazionali, e avviato la biobanca e il Data Analytics Center. Strutture dedicate supportano la ricerca (clinical trial, grant management, digital health, trasferimento tecnologico). Il reclutamento di personale qualificato e le certificazioni internazionali consolidano il ruolo del Meyer come polo di eccellenza pediatrica e biomedica.

Gli Istituti di Ricovero e Cura a carattere scientifico, "IRCCS", sono ospedali d'eccellenza che integrano l'assistenza sanitaria di alta specialità con la ricerca scientifica, rivestendo un ruolo determinante nella promozione e rafforzamento della ricerca scientifica in campo sanitario.

Gli IRCCS conducono principalmente ricerca clinica e traslazionale nel settore biomedico e nella gestione dei servizi sanitari, con l'obiettivo di tradurre i progressi scientifici in benefici concreti per i pazienti.

Forniscono inoltre supporto tecnico e operativo al Servizio Sanitario Nazionale (SSN), contribuendo alla formazione del personale e al raggiungimento degli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale in materia di ricerca.

In base al Decreto legislativo n. 288 del 2003, il loro riordino prevede "... un'azione congiunta tra il Ministero della Salute e le Regioni per la loro trasformazione in fondazioni o per la loro riorganizzazione, in modo che continuino a promuovere la ricerca e a costituire reti di eccellenza...".

Con il D.M. 2 agosto 2022 il Ministero della Salute ha riconosciuto l'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer quale Istituto di Ricovero e Cura a carattere scientifico (IRCCS) nell'ambito disciplinare della "pediatria".

L'IRCCS Meyer, pertanto, ha avviato un'intensa attività di riorganizzazione, tuttora in corso, che ha coinvolto tutti gli ambiti aziendali, con il coinvolgimento di soggetti:

- esterni all'azienda, mediante sottoscrizione di nuove convenzioni e nuove adesioni a consorzi e reti;
- interni, mediante la costituzione di nuove infrastrutture informatiche, revisione o creazione di procedure, riorganizzazione amministrativa, sanitaria e scientifica, acquisizione di risorse.

## Coinvolgimento di soggetti esterni

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS in questi primi anni di vita come IRCCS si è concentrata sulla formalizzazione di una serie di accordi finalizzati a soddisfare gli obblighi normativi richiesti per il mantenimento dell'accreditamento e per il corretto funzionamento di un IRCCS.

In particolare

- ha aderito al **CBIM** (Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica), Ente di Ricerca la cui missione principale è la progettazione di servizi innovativi basati su Tecnologie ICT applicate all'ambito sanitario;
- ha aderito al **Consortium GARR**, Associazione che gestisce la rete telematica nazionale a banda ultra-larga, ad altissime prestazioni atta a garantire la connettività al Sistema di Reti accademiche e della ricerca mondiali;

- ha firmato un accordo di partecipazione alla **Rete IDEA** (Rete Italiana Salute dell'Età evolutiva), costituita per promuovere e tutelare la salute nell'infanzia e nell'adolescenza. Si tratta della prima rete che associa gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico con specializzazione sull'età evolutiva. La Rete IDEA ha come obiettivo quello di promuovere la ricerca scientifica e tecnologica sui temi legati alla salute in età evolutiva, l'educazione e l'informazione per favorire la qualità della vita del bambino e la sua piena crescita psicofisica;
- ha inoltre avviato le pratiche di adesione alla **Rete RIN** (Rete delle neuroscienze e della riabilitazione). La Rete promuove e agevola la ricerca scientifica e tecnologica e le attività di formazione, favorendo lo scambio di dati e risultati delle attività di ricerca, l'accesso a tecnologie complesse e lo sviluppo di progetti comuni per migliorare prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione delle malattie specifiche (neurologiche, neuropsichiatriche e patologie connesse) e di trasferire i risultati delle ricerche nella filiera industriale (technology transfer);
- ha attivato una convenzione con la biblioteca Biomedica dell'Università degli studi di Firenze (**Biblioteca Biomedica UNIFI**), collocata all'interno del complesso ospedaliero di Careggi (Padiglione 5), per garantire l'accesso a tutta una serie di risorse bibliografiche necessarie a garantire l'appropriatezza delle attività cliniche e di ricerca. Gli utenti di riferimento della Biblioteca sono gli studenti e i docenti della Scuola di Scienze della Salute Umana;
- in quanto IRCCS, il Meyer ha inoltre ottenuto la possibilità di accedere a **“Bibliosan”**, la rete delle Biblioteche degli Enti di Ricerca Biomedici Italiani, che integra importanti risorse bibliografiche e banche dati, con quelle già disponibili tramite convenzione con l'Università degli Studi di Firenze. Il sistema Bibliosan fornisce accesso a risorse informative e bibliografiche per la ricerca biomedica. È un servizio promosso dal Ministero della Salute e si avvale della rete delle biblioteche degli Enti di ricerca biomedici italiani. Lo scopo del sistema Bibliosan è creare e coordinare un efficiente servizio di informazione scientifica sfruttando le opportunità offerte dalle reti informatiche. Gli accessi al servizio Bibliosan sono garantiti a tutti i dipendenti dell'ospedale da qualsiasi computer connesso alla rete locale del Meyer, o anche da remoto con un proprio account fornito dall'azienda;
- ha siglato uno specifico Accordo Quadro con l'Università degli Studi di Firenze, per la creazione di una piattaforma integrata della ricerca (**Piattaforma di Ricerca**; DDG 221/2024), che ha la finalità di facilitare la collaborazione tra Università e IRCCS in programmi congiunti di ricerca, rafforzando il coordinamento delle reciproche attività attraverso l'integrazione di competenze e risorse.

## Coinvolgimento di soggetti interni

Le iniziative interne all'ospedale, messe in atto al fine di rispondere alle nuove esigenze dell'IRCCS, sono in corso e in continuo divenire.

In particolare è stato concepito, redatto e pubblicato il nuovo "Statuto" con relative nomine degli organi previsti da normativa ed è stato concepito il nuovo "Organigramma Aziendale".

Insieme alla Direzione Generale, Direzione Sanitaria e Direzione Amministrativa, è stata inserita la nuova struttura della **Direzione Scientifica**, organo che guida e coordina l'intera attività di ricerca dell'ente, assicurando l'integrazione tra l'assistenza clinica e la ricerca scientifica.

La Direzione Scientifica promuove e coordina l'attività di ricerca, definendo le linee strategiche e programmatiche, gestendo il budget di ricerca, garantendo il rispetto dei principi etici e l'integrità della ricerca e favorendo l'innovazione scientifica e la formazione del personale.

La Direzione Scientifica gestisce il budget dedicato alla ricerca, in accordo con il Direttore Generale, e monitora l'andamento dei progetti.

Valuta le proposte di nuovi progetti di ricerca, protocolli multicentrici e collaborazioni scientifiche con altri enti, a livello nazionale e internazionale.

Si occupa della diffusione dei risultati della ricerca, sia attraverso pubblicazioni scientifiche che tramite la comunicazione interna ed esterna.

Tutela la proprietà intellettuale derivante dalle scoperte e dalle innovazioni prodotte dall'Istituto.

Definisce infine le strategie e i programmi di ricerca scientifica in linea con le priorità del Ministero della Salute e della programmazione regionale.

In particolare il Ministero della Salute, per il triennio 2025-2027 ha riconosciuto per il Meyer IRCCS le seguenti linee di ricerca:

- Linea 1: Pediatria Internistica e dell'emergenza;
- Linea 2: Neuroscienze - Malattie Neurometaboliche - Genetica Umana;
- Linea 3: Chirurgia - Oncoematologia pediatrica.

## Organizzazione della Direzione Scientifica

La Direzione Scientifica è dotata di una Segreteria e di una serie di strutture qui di seguito elencate.

### *Biblioteca*

Le biblioteche degli IRCCS sono biblioteche scientifiche

---

specializzate in ambito biomedico-sanitario, che supportano l'attività clinica e di ricerca degli istituti. Partecipano a consorzi nazionali come Bibliosan, ACNP (Catalogo Nazionale dei Periodici) e circuiti di document delivery come NILDE, per condividere risorse e garantire l'accesso a un'ampia documentazione scientifica a livello nazionale.

Forniscono accesso a riviste online e cartacee, database bibliografici e banche dati per il personale scientifico e clinico.

Cooperano tra loro e con altre biblioteche tramite accordi di reciprocità per condividere le proprie risorse, aderendo a sistemi che permettono la condivisione di risorse e l'accesso coordinato alle pubblicazioni scientifiche.

### ***Biobanca***

Per propria "mission" la biobanca di ricerca di un IRCCS mette a disposizione dei ricercatori, i campioni biologici d'interesse per studi e progetti di ricerca. La biobanca non è quindi un semplice archivio di campioni, bensì una struttura sanitaria che supporta i ricercatori e l'IRCCS, definendo con rigore i sistemi di produzione e archiviazione dei campioni, garantendone la qualità e la conservazione e gestendo gli scambi con singoli ricercatori e istituti di ricerca.

È in corso di attuazione il progetto di istituzione della biobanca del Meyer IRCCS, con il fondamentale contributo della Fondazione Meyer.

### ***SOSD di Coordinamento della ricerca***

La Struttura Organizzativa Sanitaria Dipartimentale (SOSD) di Coordinamento della ricerca è posizionata all'interno della Direzione Scientifica per la quale opera nel supporto a tutte le attività di ricerca dell'IRCCS.

L'attività di supporto e coordinamento delle attività che si svolgono nelle diverse linee di ricerca è garantita da personale direttamente assegnato alla SOSD e organizzato in uffici qui di seguito elencati.

#### **Clinical Trial Office**

Si occupa del supporto amministrativo, regolatorio e scientifico e statistico agli studi clinici, lavorando in diretto collegamento con la segreteria del Comitato Etico Territoriale Pediatrico (CET).

#### **Rapporti internazionali trial clinici**

Si occupa della contrattazione con i finanziatori e gli sponsor di studi clinici, oltre che della redazione di accordi di trasferimento di dati e campioni previsti all'interno di studi clinici.

### **Grant Office**

Si occupa della gestione dei progetti finanziati regionali, ministeriali, nazionali in genere e internazionali (europei e non europei). Tale gestione include la rendicontazione e la contabilità.

### **Trasferimento tecnologico e promozione della ricerca**

Si occupa delle procedure di brevetto e di trasferimento tecnologico in genere. Segue la comunicazione delle notizie inerenti le occasioni di finanziamento e coordina il rapporto tra i ricercatori e gli uffici interni ed esterni all'ospedale a supporto della partecipazione ai bandi di ricerca.

### **Digital Health**

Si occupa di sanità digitale e di applicazioni di tecnologia a base di Intelligenza Artificiale (AI) a pratiche sanitarie. Coordina un progetto europeo dedicato all'argomento che vede coinvolte diverse figure con profilo professionale del tipo ingegnere.

### **Data Analytics Center & AI**

Si occupa di tecnologie informatiche a supporto della certificazione e qualità del dato, lavorando in collegamento con il Clinical Trial Office e con il Digital Health. Gestisce i registri di patologia esistenti presso il Meyer IRCCS, la preparazione dei database utilizzati negli studi clinici (eCRF) e le liste di randomizzazione.

### **Ricerca corrente e Bibliometria**

Si occupa della gestione, monitoraggio e rendicontazione delle attività di "ricerca corrente" che riguardano specifici settori della sanità pubblica, seguendo gli indirizzi stabiliti dal Ministero della Salute.

La Bibliometria si occupa, invece, della valutazione e del monitoraggio della produzione scientifica dell'Istituto, misura l'impatto e le performance della ricerca attraverso l'analisi quantitativa dei prodotti scientifici (articoli, revisioni, editoriali, ecc.) e supporta i ricercatori nella corretta interpretazione degli indicatori bibliometrici, nella gestione dei propri profili scientifici e nell'adozione di strategie di pubblicazione che migliorino le loro performance.

## **Conclusioni**

Oltre al nuovo assetto organizzativo, il Meyer in questi anni ha avviato anche una serie di attività quali l'acquisizione di personale assegnato alla ricerca e la revisione/stesura di procedure aziendali adeguate al nuovo assetto.

Il finanziamento ottenuto dal Ministero della Salute per l'anno 2024 ha consentito di ampliare il proprio organico con

l'assunzione di personale cosiddetto "piramidato", suddiviso in personale ricercatore sanitario e personale collaboratore professionale di ricerca sanitaria.

Tali figure professionali assumeranno ruoli diversi in rapporto alle varie competenze tecnico-scientifiche richieste dall'Azienda, dedicandosi alla progettazione e conduzione di ricerche cliniche, biomediche e traslazionali e alle attività regolatorie/tecnico/amministrative, correlate alla ricerca sanitaria che, con l'entrata in vigore di diversi regolamenti europei e a causa del complessivo riordino delle attività di ricerca, richiedono competenze sempre più approfondite, complesse e in continuo divenire.

Il personale assunto con la "Piramide della ricerca" (Legge 205/2017), ha un contratto a tempo determinato regolato da leggi specifiche e dal CCNL, per la durata di cinque anni, prorogabili per ulteriori cinque con possibilità di stabilizzazione con ingresso nei ruoli del SSN. L'applicazione è graduale e richiede requisiti specifici di anzianità maturati al momento dell'entrata in vigore della legge.

Centrale risulta infine il ruolo dell'Ufficio Qualità, che ha curato e cura l'adeguamento delle attività dell'ospedale agli standard nazionali e internazionali.

La prestigiosa acquisizione della certificazione Joint Commission International è soltanto uno dei traguardi del Meyer IRCCS, a cui si aggiungono le certificazioni ottenute per lo svolgimento di sperimentazioni di Fase 1 e molto altro.

Si tratta di un'attività che corona lo sforzo organizzativo dell'ospedale, orientato alla razionalizzazione dei processi, alla esplicitazione delle procedure e alla condivisione delle informazioni dalle quali non è più possibile prescindere, quando l'ospedale si proietta in un ambiente internazionale nel quale il confronto è essenziale e gli standard condivisi sono la regola.

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025



## Ricerca

# La biobanca dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS

**Valerio Conti**

Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana, UOR di Neurobiologia Cellulare e Morfofunzionale, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS

## Sommario

*La biobanca dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS nasce come struttura senza scopo di lucro per raccogliere, conservare e condividere campioni biologici e dati clinici a fini di ricerca pediatrica. Conforme al GDPR e ai principi etici del biobanking, dispone di infrastrutture avanzate per la gestione sicura dei campioni. Multi-malattia e orientata alla ricerca traslazionale, favorisce lo sviluppo di terapie personalizzate e la collaborazione con reti nazionali e internazionali, rafforzando il ruolo del Meyer nella ricerca biomedica.*

## Il ruolo strategico delle biobanche nella ricerca moderna

Con il termine “biobanca” si definisce una struttura organizzata che raccoglie, classifica, conserva, e mette a disposizione i campioni biologici prelevati da donatori sani o malati e le informazioni cliniche, genetiche e anagrafiche associate per scopi di ricerca scientifica, biotecnologica, diagnostica e terapeutica<sup>1</sup>. Le prime collezioni di campioni biologici risalgono alla fine del XIX e l'inizio del XX secolo<sup>2,3</sup> ed erano spesso delegate a laboratori e ospedali per scopi diagnostici e didattici. Con il progredire delle tecnologie e delle conoscenze in ambito medico, biotecnologico e di genetica molecolare, la necessità di collezioni sistematiche e ben annotate è divenuta sempre più evidente. In particolare, la diffusione di metodologie di indagine ad alta produttività ha spinto, nel tempo, alla creazione di infrastrutture organizzate e indipendenti per la raccolta di campioni biologici su larga scala. Negli anni Duemila sono così nati grandi progetti di biobanking su scala nazionale quali, ad esempio, la UK Biobank nel Regno Unito<sup>4</sup> e il KORA-gen in Germania<sup>5</sup>, nonché reti internazionali come il Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC) europeo<sup>6</sup>.

Ma cosa sono esattamente, come funzionano e quali vantaggi offrono le biobanche? Dal punto di vista giuridico, secondo la definizione fornita dalla BBMRI, una biobanca è una “unità di servizio senza scopo di lucro, finalizzata alla raccolta, alla conservazione e alla distribuzione di campioni biologici umani e dei dati a essi associati, per ricerca e diagnosi”.

In Italia, le biobanche possono essere costituite sia come enti di diritto pubblico che di diritto privato e sono regolamentate da una combinazione di leggi nazionali e direttive europee. Sebbene non esista una legge specifica che disciplini esclusivamente le biobanche, esse devono conformarsi a normative generali sulla protezione dei dati personali e sulla ricerca biomedica. Ad esempio, il Decreto Legislativo 196/2003, aggiornato al Decreto Legislativo 101/2018, che integra il Regolamento UE 2016/679 (Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati, GDPR) nel diritto italiano, impone requisiti stringenti per il trattamento dei dati sensibili, inclusi quelli genetici e sanitari<sup>7</sup>.

Dal punto di vista medico/biologico, una biobanca è invece un archivio organizzato di campioni umani che include tessuti, liquidi biologici (sangue, saliva, urina), cellule e tutte le frazioni molecolari (proteine, RNA, DNA, ecc.) da essi derivabili. Le biobanche si occupano quindi di raccogliere il materiale biologico dai donatori, processarlo in modo da renderlo adatto alla crioconservazione, archiviarlo e garantirne la stabilità a lungo termine. A tal fine, i laboratori interni a una biobanca si occupano anche di eseguire, oltre al processamento dei

---

campioni, gli opportuni controlli di qualità (quali, ad esempio, test qualitativi e quantitativi su DNA/RNA/proteine e test di vitalità cellulare) a determinati time point e di validare tutti i protocolli e le procedure in uso presso la biobanca stessa. Il fine ultimo di una biobanca è però quello di condividere i campioni archiviati con la comunità scientifica. I campioni conservati in una biobanca rappresentano infatti una risorsa inestimabile per far progredire diagnosi, prognosi e identificazione di trattamenti mirati, soprattutto nell'ambito delle malattie rare. Le biobanche rappresentano infatti una risorsa fondamentale per queste condizioni poiché consentono la raccolta, la conservazione e la condivisione di campioni biologici e dati clinici di pazienti affetti da patologie con bassa prevalenza nella popolazione.

## **L'investimento della Fondazione Meyer e la nascita della biobanca**

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer è una delle poche strutture in Italia ad aver ottenuto, con Decreto Ministeriale del 2 agosto 2022, lo status di IRCCS (istituto di ricovero e cura a carattere scientifico) per l'area pediatrica, rafforzando ulteriormente il suo ruolo di eccellenza nella cura e nella ricerca in ambito pediatrico.

Sebbene gli IRCCS presenti in Italia non siano obbligati ad avere una biobanca, negli ultimi anni la sua presenza nei diversi istituti è stata fortemente incentivata da parte del Ministero della Salute ed è considerata sempre di più un requisito fondamentale per garantire la qualità della ricerca traslazionale e una risorsa che amplifica la possibilità di collaborazioni fra IRCCS.

Nell'anniversario dei suoi 25 anni di attività, la Fondazione Meyer, sempre a fianco dell'ospedale per sostenere il miglioramento dell'accoglienza dei bambini e delle loro famiglie, l'acquisizione di attrezzature tecnologiche e la ricerca scientifica, ha deciso di festeggiare in grande stile, celebrando quella che, da sempre, è la sua mission, ovvero sostenere l'ospedale nella sua crescita. Per questo motivo ha deciso di investire sullo sviluppo di una biobanca per la conservazione di campioni biologici che saranno acquisiti mediante donazione, a scopo di ricerca, dalle famiglie di pazienti seguiti presso il nostro ospedale.

La biobanca dell'IRCCS Meyer opererà come struttura di servizio senza scopo di lucro e con imparzialità nella gestione del materiale biologico e dei dati, nel rispetto dei requisiti prescritti dalla normativa applicabile e delle linee guida di settore. Essa opererà in armonia con i valori e le finalità istituzionali di ricerca e cura dell'IRCCS Meyer, rivolte all'innovazione e all'identificazione di nuove cure per la popolazione pediatrica.

## Un'infrastruttura avanzata per la gestione dei campioni pediatrici

La biobanca avrà sede a Firenze presso l'IRCCS Meyer, in viale Gaetano Pieraccini 24, e sarà dotata delle risorse infrastrutturali, strumentali e tecnologiche adeguate secondo le linee guida più aggiornate per il biobanking.

La biobanca opererà in locali esclusivi progettati e sviluppati *ad hoc*. L'accesso alla biobanca sarà tracciato e consentito soltanto al personale dedicato. Gli spazi garantiranno la gestione del materiale biologico e dei dati correlati in un ambiente sicuro lungo tutta la filiera, dall'acquisizione del consenso informato per il prelievo del campione biologico fino alla distribuzione del campione biologico alla comunità scientifica.

Per tutelare la sicurezza delle informazioni correlate al singolo campione biologico e la separazione tra le informazioni che saranno fornite con il campione per il suo utilizzo in progetti di ricerca specifici da quelle che non saranno cedute, la biobanca sarà dotata di un'adeguata infrastruttura informatica, con database separati per i dati personali non necessari a un progetto di ricerca, ma che arricchiscono le informazioni relative a un campione biologico e al suo donatore (ad esempio dati clinici secondari, familiari, etnici, di storia naturale, di follow-up, ecc.), dal core delle informazioni necessarie per le specifiche ricerche per le quali il campione potrà essere condiviso con la comunità scientifica.

Il programma gestionale della biobanca sarà integrato con gli applicativi usati per le attività diagnostiche e assistenziali in seno all'IRCCS Meyer per la registrazione dei dati anagrafici e clinici, al fine di ridurre al minimo il rischio di errore nella registrazione delle informazioni relative ai campioni biologici che entreranno in biobanca.

Per il processamento e la conservazione a lungo termine dei campioni biologici e dei dati correlati, la biobanca sarà dotata di apparecchiature moderne, il più possibile automatizzate e idonee al trattamento dei diversi campioni. La strumentazione risponderà ai più alti standard di qualità e a criteri di interoperabilità che permettano di utilizzare singole apparecchiature per diverse tipologie di campioni.

La sicurezza e l'efficienza delle apparecchiature sarà monitorata con controlli periodici per la prevenzione di problematiche relative all'usura dovuta al normale utilizzo. Inoltre, per le attività strumentali critiche per la sua attività, la biobanca sarà dotata di modalità di backup che permetteranno di far fronte a guasti inattesi.

Per permettere il processamento delle diverse tipologie di campioni, la strumentazione minima in dotazione al laboratorio interno alla biobanca includerà cappe sterili e incubatori a

---

CO<sub>2</sub> per colture cellulari, conta cellule automatici, separatori di campioni ematici ed estrattori di acidi nucleici, strumenti per analisi quantitativa e qualitativa di DNA, RNA e proteine, centrifughe refrigerate multi-utilizzo, microscopi a contrasto di fase e frigo-congelatori (+4°C/-20°C) per la conservazione dei reagenti necessari al processamento.

Per la parte di conservazione a lungo termine dei campioni biologici, la biobanca sarà invece dotata di apparecchiature in grado di mantenere le diverse tipologie di campione alla temperatura di conservazione ottimale. Saranno quindi allestite diverse stanze deputate a contenere frigoriferi per la conservazione a +4°C, congelatori a -20°C, ultracongelatori a -80°C e contenitori criogenici ad azoto liquido a -196°C.

La biobanca sarà anche dotata di un sistema di emergenza in grado di garantirne l'operatività in caso di interruzione straordinarie dell'energia elettrica dovute a calamità naturali o eventi di forza maggiore.

## **Collaborazione, trasparenza e impatto sulla ricerca clinica**

Sul piano normativo, la biobanca svolgerà le proprie attività istituzionali avendo come principi imprescindibili e inderogabili la gratuità dell'accesso ai campioni, il divieto della discriminazione individuale, l'imparzialità nella gestione del campione biologico, il rispetto dei requisiti prescritti dalla normativa applicabile e delle linee guida di settore, la tutela dei dati personali dei donatori, la minimizzazione dei rischi associati al prelievo e alla gestione del campione biologico, la trasparenza e il coinvolgimento pubblico. Nel perseguire l'obiettivo di offrire il proprio supporto alla ricerca scientifica a livello nazionale e internazionale, la biobanca instaurerà collaborazioni con altre biobanche o reti di biobanche con la consapevolezza istituzionale che la partnership con network ampi e strutturati possa potenziare il proprio ruolo nella ricerca scientifica, nell'innovazione e nella cura delle patologie pediatriche.

La biobanca dell'IRCCS Meyer è concepita come per essere multi-malattia (o multi-disease biobank), per superare i limiti di quelle "disease-oriented" (che accolgono, conservano e gestiscono campioni biologici e dati clinici di pazienti affetti da una specifica malattia) e si concentrerà su più patologie.

Il materiale biologico che sarà raccolto e conservato dalla biobanca dell'IRCCS Meyer potrà essere utilizzato per eseguire futuri esami diagnostici mediante metodologie non ancora disponibili al momento della raccolta del campione biologico, facilitare l'avanzamento scientifico attraverso l'identificazione dei meccanismi molecolari e dei difetti funzionali associati a

---

specifiche malattie e contribuire allo sviluppo di nuovi dispositivi medici e terapie personalizzate per il trattamento delle malattie negli ambiti di ricerca dell'IRCCS Meyer (Pediatrica Internistica e dell'Emergenza, Neuroscienze - Malattie Neurometaboliche - Genetica Umana e Chirurgia - Oncoematologia pediatrica).

Il funzionamento della biobanca poggerà anche sul rispetto della volontà dei singoli donatori e sull'adesione ai principi etici, riconosciuti internazionalmente, che governano il biobanking. Tale adesione sarà garantita dal Comitato Etico della biobanca, da percorsi di formazione *ad hoc* per il personale coinvolto nelle attività della struttura e dalla messa in atto di procedure biogiuridiche ed etiche relative al deposito, alla conservazione e alla condivisione dei campioni biologici e al trattamento dei dati dei donatori.

L'ascolto della volontà del minore e dei suoi rappresentanti legali sarà un caposaldo delle attività della biobanca dell'IRCCS Meyer. Il consenso informato costituirà quindi la pietra angolare degli sforzi della biobanca nel coinvolgimento dei donatori lungo il ciclo di utilizzo del materiale biologico.

All'atto della donazione del campione biologico, i genitori o i tutori legali del paziente minore o di quello che non sia in grado di esprimere un consenso informato alla donazione saranno debitamente edotti sulle procedure adottate al momento del prelievo e sul destino dei campioni biologici e dei dati correlati mediante somministrazione di un'informativa debitamente costruita.

Dato che l'assenso del minore è sempre più importante in medicina, oltre al consenso informato con validità legale (quello fornito da genitori/tutori legali e dal paziente divenuto maggiorenne in grado di fornirlo) saranno preparate informative costruite *ad hoc* in relazione al grado di maturità del donatore, che saranno somministrate per ottenere un suo assenso alla donazione.

Dato che l'IRCCS Meyer è un ospedale pediatrico, nella stesura della documentazione sarà posta particolare attenzione anche alla tutela della garanzia del diritto, per il minore divenuto adulto, di essere informato o meno sugli esiti degli studi in cui sia stato utilizzato il suo materiale biologico.

Per quel che riguarda i campioni biologici e il trattamento dei dati associati, la biobanca si doterà di un regolamento, di procedure operative standard (SOP) e di una modulistica specifica che ne disciplineranno nel dettaglio le attività di raccolta, catalogazione, gestione, conservazione, distribuzione e trasferimento.

Lo staff della biobanca compilerà e aggiornerà periodicamente il catalogo del materiale biologico raccolto nel corso della propria attività e conservato nella propria struttura. Il catalogo consisterà in un elenco organizzato in maniera sistematica che

includerà informazioni descrittive relative ai campioni biologici conservati e alla quantità di ogni singolo campione presente.

La catalogazione sarà effettuata secondo procedure finalizzate alla registrazione accurata e standardizzata delle informazioni. Tutte le informazioni anagrafiche, cliniche e di altro tipo associate ai campioni biologici saranno oggetto di pseudonimizzazione, una tecnica di protezione dei dati personali prevista dal GDPR (art. 4, punto 5), che prevede che i dati personali siano trattati in modo tale che questi non possano più essere attribuiti a un soggetto specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, purché tali informazioni siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative atte a garantire che non siano attribuite a una persona fisica identificabile. La pseudonimizzazione dei dati sarà eseguita secondo la normativa vigente in materia di trattamento dei dati personali, con tecniche utilizzate nel settore biomedico in modo da mantenere separati i dati clinici e personali necessariamente collegati al materiale biologico oggetto di condivisione da quelli non strettamente necessari alla condivisione per finalità di ricerca.

I database dei dati associati ai campioni biologici, inoltre, utilizzeranno un sistema terminologico basato su ontologie e vocabolari standardizzati per favorire la consultabilità del catalogo e la fruibilità dei campioni biologici in ambienti internazionali di ricerca.

La biobanca si farà garante, nei confronti dei donatori di materiale biologico, della conformità alle leggi vigenti in materia di trattamento dei dati personali e della loro gestione in un ambiente sicuro tramite SOP dedicate, formazione del personale, tecnologie e garanzie ottenute dai terzi che richiederanno il materiale biologico e i relativi dati per finalità di ricerca, nel rispetto della normativa nazionale ed europea vigente in materia di cessione di dati.

Per garantire che i campioni vengano distribuiti a centri di ricerca in grado di valorizzare al massimo questi beni estremamente preziosi, la biobanca si doterà di organismi di funzionamento e di garanzia (Direttore, Comitato Tecnico Scientifico e Comitato Operativo).

Al fine di semplificare la ricerca e la richiesta di campioni biologici da parte di soggetti terzi, la biobanca renderà disponibile il proprio catalogo tramite la pagina intranet dell'IRCCS Meyer e il proprio sito internet. La pubblicazione del catalogo sia in ambiente intraziendale che sul sito istituzionale della biobanca preserverà la privacy del donatore attraverso l'uso di codici seriali non riconducibili a quelli assegnati ai campioni nel database della biobanca, rendendo di fatto il campione anonimo agli utenti esterni. Il catalogo sarà aggiornato periodicamente e sarà collegato con la rete delle biobanche che aderiscono al BBMRI-ERIC.

I ricercatori che intendono accedere ai campioni e ai dati conservati nella biobanca dell'IRCCS Meyer dovranno seguire

procedure definite. In particolare, ogni ricercatore intenzionato a usufruire dei campioni depositati in biobanca dovrà presentare un progetto che indichi con chiarezza lo scopo della richiesta dei campioni, la numerosità di campioni e la quantità di ogni singolo campione richiesti per lo studio e l'impatto dello studio proposto in termini di avanzamento scientifico, biotecnologico, diagnostico e terapeutico.

Direttore, Comitato Tecnico Scientifico e Comitato Operativo, nella propria indipendenza e autonomia di giudizio, valuteranno le proposte progettuali pervenute e l'effettiva possibilità di fornire al richiedente il materiale biologico conservato sulla base della quantità disponibile e dell'interesse scientifico del progetto presentato.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Hewitt RE. Biobanking: the foundation of personalized medicine. *Curr Opin Oncol* 2011;23:112-119. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834161b8>
- <sup>2</sup> Winter E, Teschler-Nicola M, Macfelda K, et al. The pathological anatomical collection of the Natural History Museum Vienna. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2024;174:265-278. <https://doi.org/10.1007/s10354-022-01001-5>
- <sup>3</sup> Nesi G, Santi R, Taddei GL. [Historical outline of the Museum of Pathological Anatomy in Florence]. *Med Secoli* 2007;19:295-303.
- <sup>4</sup> Bahcall OG. UK Biobank – a new era in genomic medicine. *Nat Rev Genet* 2018;19:737. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0065-3>
- <sup>5</sup> Wichmann HE, Gieger C, Illig T. KORA-gen – Resource for population genetics, controls and a broad spectrum of disease phenotypes. *Gesundheitswesen* 2005;67(Suppl. 1):S26-S30. <https://doi.org/10.1055/s-2005-858226>
- <sup>6</sup> Litton JE. Launch of an infrastructure for health research: BBMRI-ERIC. *Biopreserv Biobank* 2018;16:233-241. <https://doi.org/10.1089/bio.2018.0027>
- <sup>7</sup> Stefanelli S. Italy. In: GDPR requirements for biobanking activities across Europe. Cham: Springer International Publishing 2023, pp. 531-541.

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025



## Ricerca

# Il processo di strutturazione dell'integrità della ricerca nell'Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS

**Maria Carmela Leo, Alessio Fabbiano**

SOSD Coordinamento Ricerca, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS

## Sommario

*L'integrità della ricerca all'IRCCS Meyer si basa su principi etici, formazione continua, politiche contro la misconduct e gestione rigorosa dei dati. Processi strutturati garantiscono trasparenza, qualità e affidabilità. Nel contesto pediatrico, la tutela dei pazienti e la complessità normativa richiedono standard ancora più elevati per assicurare risultati scientifici sicuri e credibili.*

La ricerca in campo medico si deve basare sui principi e valori etici, doveri deontologici e standard professionali che sono riconducibili al concetto di “integrità della ricerca”.

I ricercatori devono fondare la loro “condotta corretta e responsabile” sul concetto dell’“integrità”, internazionalmente, riconosciuto per garantire la qualità della ricerca verso la stessa comunità scientifica e rafforzare la fiducia che la società civile ha nei confronti della scienza e del suo avanzamento, scevra da interessi economici e personali, ma mossa dal miglioramento delle cure per renderle sempre più efficaci e rispondenti ai bisogni della società.

L’integrità della ricerca non è una nozione astratta, ma è un pilastro etico e scientifico irrinunciabile di garanzia della qualità e della credibilità della scienza, due elementi imprescindibili affinché la ricerca esiti, su premesse robuste e affidabili, nell’innovazione, nelle relative politiche di attuazione e nella tutela di interessi collettivi e dei diritti fondamentali delle persone.

Negli anni ’80 gli scandali scientifici legati a fraudolente pubblicazioni e/o falsificazioni di dati hanno portato istituzioni e governi a stabilire linee guida più rigorose, al fine di dare fondamento all’integrità nella ricerca scientifica.

In Italia la legge di riorganizzazione degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) ne ha sottolineato l’importanza, laddove evidenzia come questi enti si debbano dotare di un Codice di condotta per l’integrità della ricerca da aggiornare periodicamente, con l’obbligo di farlo rispettare al proprio personale<sup>1</sup>.

L’IRCCS Meyer, come altri istituti di pari natura o altre istituzioni nazionali e internazionali dedite all’attività di ricerca, ha adottato un proprio Codice di condotta per l’integrità della ricerca<sup>2</sup>, ispirato ai dettami etici e normativi internazionali e al quale tutto il personale in servizio deve attenersi. Questo Codice, in più, costituisce un documento richiesto da istituzioni che promuovono e realizzano la ricerca anche come finanziatori (ad esempio nei bandi finanziati dalla Commissione Europea).

Il percorso di strutturazione in un IRCCS pediatrico è un “viaggio” articolato che coinvolge governance, formazione, processi e tecnologie e che conduce anche alla creazione e al consolidamento di una cultura dell’integrità che permei ogni livello dell’organizzazione, dal laboratorio di base e dal gruppo di ricerca ai servizi strumentali per la ricerca e al letto del paziente. La meta di questo “viaggio”, sotto l’aspetto della ricerca, include

<sup>1</sup> D. Lgs. 23 dicembre 2022, n. 200, “Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico”. L’art. 4 recita nello specifico che “Gli Istituti adottano e aggiornano periodicamente un codice di condotta per l’integrità della ricerca. Il personale in servizio presso gli IRCCS è tenuto ad aderire a un codice di condotta che disciplina prescrizioni comportamentali volte al corretto utilizzo delle risorse e al rispetto di regole di fair competition”.

<sup>2</sup> Delibera del Direttore Generale n. 53 del 31 gennaio 2024.

anche l'integrità nella sua espressione massima di rispetto dei principi che la fondono<sup>3</sup>:

- **affidabilità** nel garantire la qualità della ricerca e si manifesta nella progettazione, nella metodologia, nell'analisi e nell'uso delle risorse che definiscono un progetto di ricerca;
- **onestà** nello sviluppare, condurre, rivedere, riferire e comunicare la ricerca in modo trasparente, equo, completo e obiettivo;
- **rispetto** per i colleghi, per i partecipanti alla ricerca e per le sue tematiche, per la società, per gli ecosistemi, per il patrimonio culturale e per l'ambiente;
- **responsabilità** per la ricerca, dall'idea iniziale alla pubblicazione, per la sua gestione e organizzazione, per la formazione alla ricerca, la supervisione e il tutoraggio, e infine per i suoi impatti sociali più ampi.

L'adesione a questi principi consente ai ricercatori di realizzare progetti di ricerca di alta qualità, eticamente solidi, e dota la ricerca stessa di un valore aggiunto in termini di riconoscimento da parte della società civile dell'apporto della ricerca scientifica al benessere comune.

I principi che sono alla base dell'integrità aprono alla realizzazione di buone pratiche nella ricerca che incidono su una serie di aspetti o contesti propri di un istituto di ricerca, che possono essere così individuati<sup>4</sup>.

### *Ambiente*

Anzitutto, le buone pratiche aiutano a promuovere un ambiente di ricerca ispirato ai valori del mutuo rispetto, dell'equità, della diversità e dell'inclusione, ciò che consente di affievolire, quando non di evitare, quelle condotte, come la rivalità o il conflitto, che in campo accademico o in generale nella ricerca scientifica possono inquinare l'ambiente in cui viene fatta la ricerca. Funzionale a un ambiente ottimale per la ricerca è la capacità degli istituti di ricerca di creare un ambiente in cui i ricercatori siano liberi da pressioni indebite e che consenta loro di lavorare in modo indipendente e in condizioni che garantiscano protezione rispetto a condotte lesive della loro integrità e, in genere, dell'etica della ricerca. Un ambiente adatto alla ricerca include anche la presenza di infrastrutture idonee per la generazione, la gestione e la protezione dei dati e dei

<sup>3</sup> I quattro principi base sono stati definiti nel Codice Europeo di Condotta per l'Integrità della Ricerca della *European Federation of Academies of Sciences and Humanities* [si veda ALLEA (2023) Il Codice Europeo di Condotta per l'Integrità della Ricerca-Edizione rivista 2023 (italiana), Berlin, DOI 10.26356/ECOC-Italian, disponibile al seguente link (ottobre 2025) <https://allea.org/wp-content/uploads/2024/08/CoC2023-Italian.pdf>].

<sup>4</sup> ALLEA. Il Codice Europeo di Condotta per l'Integrità della Ricerca-Edizione rivista 2023... *op. cit.*, pp. 5-9.

---

materiali di ricerca anche ai fini della riproducibilità, tracciabilità e responsabilità dei risultati della ricerca.

### ***Formazione***

Tra le buone pratiche la formazione dei ricercatori, in termini di progettazione, metodologia, analisi e disseminazione della ricerca, rappresenta la base di partenza della costruzione dell'integrità della ricerca. Formare i ricercatori fin dai loro primi passi rappresenta non soltanto una “best practice”, ma anche un'assicurazione per il futuro di un istituto in quanto la disseminazione della consapevolezza di pratiche, principi e metodi della buona ricerca codificati in appositi codici e norme diminuisce il rischio che un ricercatore adotti pratiche proprie della cattiva ricerca. I ricercatori più esperti e i supervisori rappresentano un elemento di supporto importante nella trasmissione della cultura dell'integrità della ricerca e di pratiche appropriate e possono essere fondamentali nel tracciare percorsi formativi in tema di etica e di integrità della ricerca. Tali percorsi dovrebbero comunque coinvolgere tutti i ricercatori nel corso della propria carriera e la responsabilità ultima nel metterli in pratica ricade sugli istituti di ricerca stessi, definendone un elemento della loro adeguatezza al rispetto dell'integrità della ricerca.

### ***Procedure di ricerca***

Le buone pratiche impongono che i progetti di ricerca siano conseguiti secondo procedure che preservino le attività della ricerca da cattive condotte e che siano garanti dell'affidabilità, della rigorosità e della trasparenza. Queste procedure degne di attività di ricerca attendibili sono anche intese all'uso efficace dei fondi di ricerca, alla condivisione aperta, corretta e rispettosa della riservatezza dei dati della ricerca, alla comunicazione onesta dei risultati e dei metodi utilizzati, nonché alla redazione di validi protocolli di ricerca.

### ***Garanzie***

Elementi di garanzia che la ricerca sia eseguita secondo standard affidabili sono codici e regole rilevanti per la disciplina di ricerca specifica. Norme generali di best practice sono il rispetto e la cura dei partecipanti alla ricerca e i soggetti coinvolti, ma anche l'attenzione, in termini di benessere e di salute, alla comunità scientifica, ai collaboratori e agli altri soggetti collegati alla ricerca.

### ***Dati e gestione***

I dati e i risultati sono alla base della ricerca scientifica, così

---

come alla base dell'integrità della ricerca sta la gestione adeguata degli stessi, oltre che dei metadati, dei protocolli e dei codici, dei software e di altri materiali di ricerca. L'accesso il più libero possibile ai dati e la loro gestione conforme ai principi FAIR (reperibilità, accessibilità, interoperabilità e riutilizzabilità) definiscono un ambiente di buona pratica nell'uso dei dati e dei risultati della ricerca, così come l'informazione ai partecipanti circa l'uso, il riutilizzo, la conservazione, l'archiviazione e la distruzione dei dati completano la buona pratica.

### ***Ricerca in collaborazione***

La ricerca sovente è eseguita con la collaborazione di più ricercatori e la buona pratica richiede che tale collaborazione investa non soltanto la parte esecutiva della ricerca, ma anche la definizione dei risultati attesi e gli standard concernenti l'integrità della ricerca, la normativa e le regole applicabili ai più disparati aspetti della collaborazione, comprese la pubblicazione e le altre forme di disseminazione o di utilizzo dei risultati della ricerca.

### ***Pubblicazioni***

La pubblicazione e la disseminazione dei risultati della ricerca costituisce un elemento chiave delle best practice e la collaborazione dei ricercatori nella definizione delle regole da seguire nel riconoscimento degli autori della ricerca è fondamentale perché una pubblicazione non sia danneggiata da pretese pre- o post-pubblicazione. parallela alla pubblicazione, è l'importanza che la comunicazione dei risultati di una ricerca alla comunità scientifica, ai decisori politici e alla società sia sostenuta dall'onestà, dalla trasparenza e dall'accuratezza. L'impegno degli istituti di ricerca, al fianco dei ricercatori, è centrale per una comunicazione corretta.

### ***Revisione e valutazione***

Le buone pratiche nella ricerca includono, infine, anche l'attività di referee di pubblicazioni scientifiche e di revisione e valutazione da parte dei ricercatori circa le domande di pubblicazione, di finanziamento, di nomina, di promozione o di compenso. Tali attività sono svolte in modo trasparente e giustificabile e con la dichiarazione di eventuali conflitti di interesse.

## **Il percorso di un anno nell'IRCCS Meyer**

Il primo passo compiuto dall'IRCCS Meyer per l'integrità della ricerca, come previsto dal proprio Codice di condotta per

l'integrità della ricerca, è stato istituire un apposito Gruppo di Lavoro<sup>5</sup> composto da figure multidisciplinari, sia sanitarie che tecniche, che ha preso in esame tutto il contesto della ricerca, dalla fase di ideazione e sviluppo fino alla pubblicazione e comunicazione pubblica.

Le attività principali avviate come base del percorso hanno riguardato lo sviluppo di politiche e linee guida, quali: (i) Regolamento sulla cattiva condotta nella ricerca (“misconduct”), a cui è allegata la Gestione dei Registri di Laboratorio e (ii) Raccomandazioni per la paternità degli articoli scientifici (autorship criteria).

La misconduct è definita come una condotta lesiva dell'integrità della ricerca, il cui nucleo fondamentale è rappresentato dalla fabbricazione, falsificazione e plagio (FPP).

Si riportano di seguito le definizioni:

- **Fabbricazione** è l'invenzione di dati o risultati e la loro registrazione come se fossero reali;
- **Falsificazione** è la manipolazione di materiali, attrezzature, immagini o procedimenti di ricerca, oppure l'ingiustificata modifica, omissione o soppressione di dati o di risultati;
- **Plagio** è l'utilizzo del lavoro e delle idee di altri senza citare la fonte originaria.

Un esempio pratico è un ricercatore che all'interno di un laboratorio sta analizzando i dati di uno studio clinico su un nuovo trattamento farmacologico per una rara malattia genetica infantile e altera i risultati al fine di mostrare in modo fraudolento gli esiti positivi del trattamento, poi pubblica il lavoro scientifico, perché la pressione alla pubblicazione è alta e anche perché la sua carriera si basa sulle capacità di pubblicare lavori di interesse scientifico.

## Come evitare la misconduct?

Ogni cifra, ogni osservazione, non è un semplice dato statistico, ma un tassello di speranza per i bambini e le loro famiglie, che deve essere protetto e preservato. Perciò prevenire la misconduct e promuovere una cultura aperta e corretta sono le sfide del presente in un istituto di ricerca che richiedono processi operativi e culturali continui e che non puniscono l'errore dietro cui è verificabile una condotta onesta, ma la malafede.

Le strategie future per evitare comportamenti scorretti in ambito biomedico e scientifico sono raggruppabili in 6 aree:

- gestione dei dati (Data Management);
- formazione;

<sup>5</sup> Il Gruppo di Lavoro è stato istituito con Delibera del Direttore Generale n. 312 del 24 maggio 2024.

- gestione del conflitto di interessi e protezione del whistleblower;
- prevenzione della pubblicazione su riviste predatorie;
- supporto alla Scienza Aperta (Open Science).

Lo sviluppo di processi operativi e rigorose pratiche di gestione dei dati rendono la condotta scorretta più difficile e quella corretta più agibile. L'implementazione di sistemi elettronici per la raccolta dati (Electronic Data Capture, EDC) che garantiscano audit trail, backup sicuri e controllo degli accessi, rientra anche nelle buone pratiche di ricerca che garantiscono la qualità, la riproducibilità dei risultati e che migliorano l'impatto clinico. Questi sistemi porterebbero alla promozione della condivisione nella comunità scientifica di dati anonimizzati e di protocolli, soprattutto per le malattie rare, dove la collaborazione internazionale è l'unica via per raggiungere una massa critica di casi. L'immutabilità dei dati primari e la tracciabilità sarebbe possibile con un monitoraggio informatizzato per lo svolgimento di audit casuali sui progetti di ricerca, per verificare la conformità alle linee guida interne ed esterne.

La formazione continua, obbligatoria e differenziata, è necessaria per rendere utili i regolamenti e le raccomandazioni. La formazione dovrebbe basarsi su due livelli: formazione di base per tutti e formazione avanzata e tematica sulle aree di maggior interesse pediatrico.

Il conflitto di interessi e la sua gestione è un tema centrale che l'IRCCS Meyer ha affrontato e continua a fronteggiare con il supporto anche delle norme relative alle segnalazioni di sospette irregolarità (whistleblowing). L'istituzione di un canale sicuro e protetto attraverso cui ricercatori, tecnici o qualsiasi membro dello staff di ricerca possa segnalare, in forma anonima se lo desidera, comportamenti scorretti, comporta l'investigazione di ogni segnalazione in modo imparziale, rispettando la riservatezza e i diritti di tutte le parti coinvolte. Il whistleblowing comporta, comunque, l'approfondimento del caso segnalato al fine di scongiurare segnalazioni fatte per motivazioni non legate alla cattiva condotta ovvero alla violazione di norme riconducibili all'integrità della ricerca, ma a motivazioni meno scientifiche e più "umane", come rivalità e competitività.

La prevenzione delle pubblicazioni su riviste predatorie, ossia riviste costituite per fare profitti a danno dei ricercatori e della comunità scientifica in generale e per le quali la qualità della ricerca e dei dati raccolti non è un imperativo ma lo sono la mancanza della trasparenza, informazioni false sul proprio profilo editoriale, pratiche aggressive di adescamento e la violazione dei principi editoriali di best practice, rappresenta un punto essenziale per qualsiasi istituzione di ricerca dedita a realizzare progetti che possano portare a risultati utilizzabili nell'ambito della cura. La consapevolezza di questa realtà multiforme e dannosa delle riviste predatorie da parte dei

---

ricercatori non costituisce soltanto un dovere istituzionale, ma rappresenta anche un obiettivo dell’etica della ricerca.

L’open access alle pubblicazioni finanziate con fondi pubblici diventa un dovere verso i cittadini, comprese le famiglie dei piccoli pazienti. In pediatria, dove gli studi sono meno rispetto a quelli che coinvolgono la popolazione adulta, la trasparenza sul metodo usato è cruciale per permettere meta-analisi robuste.

### **Informare sulla ricerca: cattiva informazione e disinformazione**

Strettamente connessa all’integrità della ricerca è la diffusione delle informazioni derivanti da studi clinici o progetti di ricerca, inclusa l’informazione diffusa al grande pubblico. Questa connessione è ancora più importante se si pensa che storicamente la scienza ha subito manipolazioni da parte di privati per servire i propri interessi, divenendo pertanto funzionale agli interessi di un gruppo ristretto piuttosto che essere utile all’interesse comune. Tuttavia, nell’analisi dell’uso dell’informazione è necessario distinguere tra cattiva informazione o “misinformazione” (false informazioni diffuse senza intento malevolo) e disinformazione (falsità diffuse deliberatamente per fuorviare). Piegar le informazioni scientifiche a interessi di parte trasformandole in cattiva informazione o disinformazione rappresenta sempre un danno all’etica della ricerca e, quindi, anche alla sua integrità. Per tale ragione, la circolazione delle informazioni derivanti dalla ricerca scientifica costituisce un altro punto essenziale che gli istituti di ricerca sono chiamati a governare al fine di mantenere alta l’integrità della ricerca nelle proprie strutture e nel proprio posizionamento tra gli enti che per la loro **mission** sono votati alla ricerca.

Anche la formazione medica non indipendente può plasmare negativamente il discorso pubblico. La scienza in campo medico si basa su prove che devono essere riproducibili e attendibili sia per il pubblico che per i responsabili politici che dovranno assumere decisioni in campo sanitario. Le lusinghe delle riviste e dei finanziatori privati possono generare disinformazione minando l’integrità delle evidenze.

La sensibilizzazione del pubblico e l’advocacy, invece, possono contribuire a garantire che la scienza rimanga una guida indipendente e affidabile per le politiche in campo sanitario.

### **Il contributo dei lettori nella gestione dell’illecito scientifico**

Il coinvolgimento attivo della comunità dei lettori rappresenta

un meccanismo fondamentale per il presidio dell'integrità scientifica, fungendo da baluardo contro le condotte illecite attraverso un'analisi critica e un controllo diffuso della letteratura. Questo ruolo si esplica attraverso molteplici azioni:

- verifica della robustezza bibliografica. I lettori possono validare l'accuratezza e la pertinenza dei riferimenti citati. La presenza di riferimenti fuorvianti, inaccurati o inesistenti costituisce un indicatore primario di negligenza o, in casi estremi, di manipolazione intenzionale;
- analisi critica dei dati e delle rappresentazioni grafiche. Un esame attento dei dataset e dei materiali illustrativi può rivelare incongruenze, anomalie o interpretazioni selettive dei dati. Qualora tali discrepanze invalidino le conclusioni proposte, è prassi scientifica inoltrare una segnalazione formale agli editori della rivista, eventualmente richiedendo l'accesso ai dati grezzi per una verifica indipendente;
- valutazione della coerenza metodologica. Lettori esperti sono in grado di identificare disallineamenti tra le ipotesi di ricerca, gli obiettivi dichiarati e la metodologia impiegata, elementi la cui incongruenza può minare la validità interna dello studio;
- partecipazione all'ecosistema post-pubblicazione. L'engagement su piattaforme accademiche digitali e la partecipazione a processi di post-publication peer review amplificano l'efficacia di questo sistema di vigilanza collettiva, trasformando la lettura in un atto di revisione continua.

Per massimizzare il proprio ruolo, è imperativo che i ricercatori mantengano una consapevolezza aggiornata in merito agli sviluppi nell'etica della ricerca, alle tipologie di illecito scientifico e alle politiche editoriali in materia di ritrattazione e correzione della letteratura.

## Le sfide specifiche del contesto pediatrico

Il percorso per giungere a un livello alto di integrità della ricerca non è privo di ostacoli, in specie nella ricerca pediatrica, che ha come focus di ricerca patologie che coinvolgono una popolazione vulnerabile come quella pediatrica. La ricerca pediatrica spesso coinvolge dati sensibilissimi, anzitutto dati relativi alla salute, ma anche dati di genetica e immagini cliniche. Garantire la privacy in un'epoca di big data è una sfida tecnologica e legale costante. Inoltre, la competizione per fondi limitati è agguerrita e la pressione a pubblicare risultati "positivi" e innovativi può essere forte. Infine, la complessità normativa, con le stringenti regole del Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR) e dei comitati etici, richiede un supporto legale e amministrativo specializzato e integrato.

La ricerca pediatrica presenta sfide etiche e metodologiche uniche. I pazienti sono minori, spesso incapaci di esprimere un consenso informato, e le popolazioni studiate sono numericamente piccole, come nel caso delle malattie rare.

L'impatto di una frode scientifica, di una negligenza nella raccolta dei dati o di un conflitto di interesse non gestito può avere conseguenze potenzialmente catastrofiche. Infatti, può ritardare lo sviluppo di terapie salvavita, esporre bambini a rischi inutili basati su evidenze inaffidabili e su dati mal gestiti o fuorvianti e, non ultimo, erodere la fiducia delle famiglie, bene preziosissimo in un rapporto di cura così delicato.

## Conclusione: un investimento sul futuro

Strutturare l'integrità della ricerca in un IRCCS pediatrico è un processo dinamico e continuo, che richiede un sistema robusto per garantirla, con un investimento significativo in risorse umane, tecnologiche e formative.

La cattiva condotta scientifica non solo mina le basi della fiducia all'interno della comunità accademica, ma pone anche ostacoli significativi allo sviluppo della comprensione scientifica. L'adozione in termini operativi, procedurali e normativi dei principi della ricerca che informano le buone pratiche di un'organizzazione o un istituto di ricerca consente di prevenire la cattiva condotta e di creare al contempo un contesto generale delle attività scientifiche informato all'integrità della ricerca. Investire, pertanto, in risorse umane, tecnologiche e formative garantisce che ogni studio, ogni scoperta, ogni progresso sia solido, verificabile ed eticamente ineccepibile. È la promessa, fatta a ogni bambino in cura e alla sua famiglia, che la scienza che si fa in quell'ospedale è una scienza di cui ci si può fidare.

Nello specifico, la missione di un IRCCS è tradurre i progressi della scienza in cure sempre più efficaci e sicure per i pazienti più fragili che, partendo dall'integrità più ferrea, costruisce giorno dopo giorno un futuro di salute e speranza. La protezione dell'integrità della scienza è una priorità in un IRCCS pediatrico che ha una forte responsabilità verso le generazioni future.

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025



## Ricerca

# Le tre linee di ricerca del Meyer

**Paola Romagnani<sup>1</sup>, Renzo Guerrini<sup>2</sup>, Iacopo Sardi<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Unità complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS e Università degli Studi di Firenze; <sup>2</sup> Direttore Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana e Direttore Scientifico f.f. Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS; <sup>3</sup> Unità di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS

## Sommario

*Le tre linee di ricerca dell'IRCCS Meyer mirano a innovare la cura pediatrica attraverso approcci multidisciplinari e personalizzati.*

*La Linea 1 sviluppa la pediatria di precisione integrando genetica, immunologia e scienze omiche per migliorare diagnosi e terapie nelle malattie complesse. La Linea 2 avanza lo studio delle neuroscienze e delle malattie genetiche attraverso tecniche cliniche e molecolari d'avanguardia per definire nuovi strumenti diagnostici e trattamenti mirati. La Linea 3 combina chirurgia e oncoematologia, focalizzandosi su bioprinting 3D e analisi omiche per innovare la ricostruzione chirurgica e la gestione dei tumori pediatrici.*

## **Linea 1: la frontiera in movimento della pediatria di precisione**

Linea di Ricerca 1 esplora la complessità biologica delle malattie pediatriche senza ridurla, integrando immunologia, genetica, infezioni, infiammazione e vulnerabilità d'organo. La ricerca non segue la clinica: la affianca e la anticipa, trasformando ogni caso difficile in un'occasione per ampliare capacità diagnostiche e terapeutiche.

La microbiologia molecolare ha rivoluzionato la gestione delle infezioni severe: il sequenziamento rapido consente di identificare variabilità genetiche, mutazioni funzionali e profili di resistenza, offrendo risposte mirate in tempi prima impossibili. Nei quadri atipici, la certezza molecolare diventa decisiva.

Lo studio delle infezioni complesse analizza l'interazione fra patogeni come HIV, citomegalovirus, micobatteri e parassiti e il sistema immunitario in sviluppo. Le forme severe riflettono non solo l'aggressività del microorganismo, ma anche la modulazione immunitaria peculiare del bambino. L'obiettivo è individuare meccanismi che portano alla cronicità, biomarcatori predittivi e strategie antivirali specifiche per l'età pediatrica.

L'immunologia avanzata permette oggi di riconoscere precocemente immunodeficienze congenite e disordini autoinfiammatori tramite immunofenotipizzazione e genomica, evitando terapie empiriche e orientando subito verso interventi mirati.

Nel campo renale, la combinazione fra genetica e immunologia ha trasformato la comprensione delle glomerulopatie. Nuovi autoantigeni podocitari e saggi sierologici sensibili consentono di distinguere sottotipi immunologici, prevedere risposte terapeutiche e personalizzare il follow-up.

In gastroenterologia, metagenomica, trascrittormica e analisi immunologica delineano pattern patogenetici specifici nelle malattie infiammatorie intestinali precoci, chiarendo variabilità fenotipiche e risposta ai biologici.

La cardiologia utilizza imaging avanzato, biomarcatori e sequenziamento per identificare fenotipi subclinici e predisporre percorsi di sorveglianza personalizzati.

Le epatopatie pediatriche e le infezioni virali croniche vengono analizzate tramite tecniche molecolari che chiariscono i meccanismi del danno epatico e supportano lo sviluppo di antivirali più efficaci.

Elemento chiave della linea è l'integrazione dei dati: biobanche strutturate, piattaforme omiche e sistemi digitali creano un archivio dinamico che abilita studi longitudinali, validazioni rapide e modelli predittivi basati su intelligenza artificiale.

Infine, la transizione all'età adulta è studiata come parte integrante della fisiopatologia della malattia cronica,

garantendo continuità assistenziale e migliorando la prognosi. La Linea di Ricerca 1 è un ambiente in cui la medicina di precisione è pratica quotidiana e in cui i bambini con patologie complesse trovano competenza e una scienza che avanza insieme a loro.

## **Linea 2: Neuroscienze - Malattie Neurometaboliche - Genetica Umana**

La caratterizzazione multidisciplinare di pazienti con patologie genetiche ha permesso, soprattutto negli ultimi anni, di identificare nuovi geni causativi e nuove correlazioni genotipo/fenotipo e di fare importanti passi avanti nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici e nella definizione di nuove terapie personalizzate per queste condizioni.

Il Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana dell'IRCCS Meyer è un centro di riferimento a livello internazionale per lo studio delle patologie neurologiche. Nell'ambito della Linea di Ricerca 2 applicheremo un approccio multidisciplinare integrato basato sulla caratterizzazione clinica di pazienti con disturbi del neurosviluppo, neoplasie cerebrali e malattie neurometaboliche o neurocutanee che giungeranno alla nostra attenzione e sull'uso tecniche all'avanguardia nel campo della neurofisiologia, del neuroimaging, della genetica, della neurobiologia e della biochimica per sviluppare nuovi test diagnostici mirati, approfondire le conoscenze sui meccanismi fisiopatologici alla base delle sopracitate condizioni e identificare nuove terapie personalizzate. Lo scopo principale della Linea di Ricerca 2 è quello di indirizzare i pazienti al trattamento terapeutico più appropriato, al fine di migliorare le loro condizioni di vita e quelle dei loro familiari. Quest'obiettivo primario sarà perseguito mediante lo sviluppo e l'applicazione di metodiche avanzate neurofisiologiche e di neuroimaging strutturale per migliorare il mappaggio funzionale cerebrale, la definizione della zona epilettogena, l'accuratezza diagnostica e l'outcome postchirurgico nei pazienti farmacoresistenti sottoposti a chirurgia dell'epilessia; l'applicazione di tecnologie molecolari all'avanguardia e algoritmi innovativi di rianalisi di dati per risolvere casi complessi o privi di diagnosi; l'implementazione e l'applicazione di protocolli per lo sviluppo di modelli *in vitro* e la caratterizzazione degli effetti funzionali di specifiche varianti genetiche; il potenziamento e l'implementazione di registri di malattia esistenti e creazione di nuovi registri per una migliore definizione di predittori di outcome epilettologico, cognitivo e comportamentale; lo studio degli aspetti funzionali cerebrali per la comprensione dei meccanismi biochimici, genetici ed epigenetici alla base delle diverse patologie di interesse.

## Linea 3: Chirurgia - Oncoematologia pediatrica

Il Programma di Ricerca 3, "Chirurgia ed Onco-ematologia pediatrica", ha come obiettivo quello di integrare in maniera sinergica le competenze delle aree di neurochirurgia, chirurgia generale e ortopedia con le discipline neuro-oncologiche e oncoematologiche all'interno dell'IRCCS, creando così un approccio multidisciplinare capace di unire innovazione clinica e ricerca traslazionale.

L'attività scientifica del Programma 3 si sta indirizzando verso lo sviluppo di due progetti di ricerca altamente innovativi: da un lato, le "Applicazioni biotecnologiche innovative e personalizzate del 3D/bio-printing in ambito chirurgico e oncologico pediatrico", finalizzate a creare modelli che possano rivoluzionare la chirurgia ricostruttiva e il trattamento dei tumori nei bambini; dall'altro, "Le scienze omiche nello sviluppo e pianificazione di strategie innovative per la diagnosi e il trattamento di malattie oncologiche e rare dell'età pediatrica", un progetto che intende sfruttare il potenziale delle analisi genomiche, proteomiche e metabolomiche per migliorare la comprensione dei meccanismi patologici e per sviluppare percorsi diagnostici e terapeutici sempre più precisi e personalizzati.

Lo studio genetico ed epigenetico avanzato cercherà di completare con la caratterizzazione genetico-molecolare il percorso di cura oncologico e delle malattie rare. La combinazione di assistenza clinica avanzata, attività di ricerca traslazionale e apertura a collaborazioni internazionali conferma la missione dell'ospedale: offrire cure sempre più efficaci e personalizzate, coniugando innovazione scientifica e attenzione umana verso i bambini e le loro famiglie.

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025



## Ricerca

# Focus su attività di neurogenetica e neurobiologia

**Davide Mei<sup>1</sup>, Valerio Conti<sup>2</sup>, Renzo Guerrini<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana, UOR di Neurogenomica Funzionale e Computazionale, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS;

<sup>2</sup> Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana, UOR di Neurobiologia Cellulare e Morfofunzionale, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS;

<sup>3</sup> Direttore Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana e Direttore Scientifico f.f. Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS

## Sommario

Le attività di neurogenetica e neurobiologia dell'IRCCS Meyer integrano sequenziamento NGS, genomica computazionale e tecnologie multi-omiche per identificare varianti patogenetiche nelle epilessie e nei disturbi del neurosviluppo. Le UOR svolgono attività di ricerca sia su nuovi geni malattia che su geni noti, mosaicismi somatici e rischio poligenico, e sviluppano e studiano modelli cellulari per chiarire i difetti morfo-funzionali indotti dalle varianti e definire strategie diagnostiche e terapeutiche di precisione.

Le epilessie pediatriche e i disordini del neurosviluppo (NDD) costituiscono entità eterogenee che possono condividere manifestazioni cliniche e, talvolta, meccanismi di patologia comuni. Questo spettro di patologie pediatriche comprende condizioni con gravità variabile da forme di epilessia con remissione spontanea, ad altre molto gravi quali le encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE), in cui coesistono epilessia, deficit cognitivo e disturbi del comportamento. Fino a due decadi fa, solo pochi geni, principalmente codificanti per canali ionici, erano stati associati causalmente all'epilessia in grandi famiglie multigenerazionali, portando alla convinzione generale che il numero di geni causativi fosse limitato e che ciascuna delle sindromi epilettiche con ereditarietà mendeliana fosse la conseguenza di varianti patogenetiche a carico di un singolo gene. L'assenza di una storia familiare nella grande maggioranza dei pazienti suggeriva che un'eziologia puramente genetica fosse improbabile. Tuttavia, importanti miglioramenti nella fenotipizzazione e nel riconoscimento di sindromi distintive, lo sviluppo di nuove tecnologie di genetica molecolare e sequenziamento genico, tra cui le metodiche di sequenziamento di nuova generazione (NGS), hanno portato all'identificazione di molte nuove cause monogeniche, sia ereditarie che *de novo*, sia per le epilessie a eziopatogenesi genetica che per gli NDD. Con il termine *de novo* si indica l'insorgenza di una variante patogenetica (mutazione), che compare per la prima volta in un individuo senza essere ereditata dai genitori. È un'alterazione genetica "nuova", insorta spontaneamente durante la formazione della cellula uovo, dello spermatozoo o nelle primissime fasi di sviluppo dell'embrione. Questo meccanismo è particolarmente frequente nella DEE, per le quali sono state identificate mutazioni *de novo* in una pletora di geni. Negli ultimi anni le mutazioni che insorgono nelle primissime fasi di sviluppo dell'embrione sono state identificate come la causa principale degli NDD causati da malformazioni focali dello sviluppo corticale (principalmente le displasie corticali focali, FCD). Queste mutazioni, che vengono definite mosaici somatici, colpiscono un sottoinsieme di tessuti accomunati dalla stessa origine embrionale o, più frequentemente, un singolo tessuto. Nel caso delle FCD, esse sono presenti solo in una percentuale (variabile da un soggetto all'altro) di cellule e possono essere identificate solo analizzando il tessuto cerebrale displasico rimosso nell'ambito di interventi chirurgici eseguiti per il trattamento dell'epilessia farmacoresistente. Sebbene siano stati fatti considerevoli progressi nell'identificazione dei geni alla base delle condizioni mendeliane (cause da un singolo gene), il contributo della suscettibilità genetica alle sindromi sporadiche più comuni - come l'epilessia rolandica benigna, l'epilessia con assenza tipica dell'infanzia o i disturbi dello spettro autistico idiopatici - rimane in gran parte da determinare. Importanti novità in questo senso, sebbene in ambiti ancora limitati alla ricerca, arrivano dalla definizione del Polygenic

Risk Score (PRS). A differenza delle condizioni mendeliane, in cui una singola mutazione ha un impatto determinante, si ritiene che queste sindromi più comuni siano “poligeniche”, ovvero influenzate dagli effetti combinati di centinaia o migliaia di varianti genetiche comuni distribuite in tutto il nostro genoma. Il Polygenic Risk Score è uno strumento che aggrega tutti questi piccoli contributi genetici in un unico punteggio numerico. Calcolando questo punteggio, è possibile stimare la predisposizione genetica complessiva (o “rischio”) di un individuo a sviluppare una specifica condizione complessa, aiutando così a quantificare quel contributo genetico che finora era difficile da definire.

Ad oggi, l’analisi del DNA mediante sequenziamento NGS consente di identificare un elevato numero di varianti in geni noti e nuovi potenziali geni causativi di numerose malattie neurogenetiche rare. L’analisi che eseguiamo più frequentemente nel Laboratorio di Neurogenetica del Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana dell’IRCCS Meyer, è quella correlata all’esoma, ovvero il sequenziamento della porzione codificante del genoma e pari circa al 1-2% dei circa 3 miliardi di basi che lo compongono. Limitare l’analisi alla sola porzione codificante ci consente di orientarla alle regioni genomiche (esoni), che più frequentemente sono colpite da varianti patogenetiche. Tuttavia, in pazienti selezionati e per cui non è stato possibile identificare la causa di malattia, procediamo con l’analisi dell’intero genoma. L’analisi dei dati genomici ha un’elevata complessità, in quanto deve permettere l’identificazione della singola variante, o delle poche varianti, causative di malattia, riconoscendole tra tutte le varianti comunemente osservate in ogni individuo (a titolo di esempio, è utile ricordare che in un genoma umano si riscontrano tra i 4 e i 5 milioni di varianti puntiformi, a cui si aggiungono poi qualche migliaio di varianti strutturali).

Una diagnosi genetico-molecolare è oggi possibile nel 30-40% dei pazienti con epilessia e disordini del neurosviluppo, identificando varianti classificabili come probabilmente patogenetiche o patogenetiche in geni malattia noti associarsi a queste condizioni. In molti casi, grazie anche all’attività di ricerca, è possibile identificare varianti a significato incerto (VUS, Variants of Uncertain Significance) sia in geni malattia noti che in geni non ancora associati a patologia umana.

Considerata l’elevata complessità delle indagini genomiche, l’IRCCS Meyer si è dotata di un’Unità Operativa di Ricerca (UOR) specifica, denominata di Neurogenomica Funzionale e Computazionale, che collabora con il Laboratorio di Neurogenetica. Questa UOR ha al suo interno due sottosezioni che svolgono le attività di ricerca traslazionale in sinergia; la sezione di malattie rare del sistema nervoso e la sezione di malattie neurocutanee. La sezione di malattie rare del sistema nervoso agisce su un ampio ventaglio di patologie ed è in particolar modo orientata allo studio delle epilessie genetiche, delle malformazioni cerebrali e dei disordini

del neurosviluppo. La sezione di malattie neurocutanee è focalizzata sullo studio di patologie congenite, spesso ereditarie, che colpiscono principalmente il sistema nervoso e la pelle, e che sono causate da un anomalo sviluppo di cellule durante la vita embrionale, in particolare di quelle che formano questi due tessuti che derivano dallo stesso foglietto embrionale, l'ectoderma.

La UOR di Neurogenomica Funzionale e Computazionale ha nel suo insieme la finalità di fornire strumenti innovativi nel campo della genomica, sviluppando workflow sperimentalni e analitici robusti sia per supportare le attività diagnostiche del Laboratorio di Neurogenetica che per esplorare tutte le principali aree della ricerca genomica funzionale e computazionale. A questo fine, la UOR sviluppa metodi e tecnologie innovative, concentrandosi sulla valutazione di nuove tecnologie e strumenti per l'ottimizzazione e la standardizzazione dei protocolli sperimentalni, così da garantire l'innovazione necessaria a contrasto della rapida obsolescenza tecnologica che caratterizza questo settore.

Per raggiungere questi obiettivi, sono state quindi sviluppate macroaree di azione strettamente interconnesse tra loro e che vedono la collaborazione tra la UOR e il Laboratorio di Neurogenetica.

## **Sequenziamento ad alta processività**

Sequenziamento ad alta processività per analisi genomiche (esomi e genomi), trascrittomiche ed epigenomiche, con protocolli avanzati per l'elaborazione dei campioni mediante sistemi automatizzati e piattaforme di sequenziamento NGS. Per effettuare queste analisi, sono utilizzati sistemi di liquid-handling automatizzati, in particolare per la preparazione delle librerie genomiche con protocolli condivisi e standardizzati. Le librerie così ottenute sono poi sottoposte a sequenziamento utilizzando la strumentazione ad alta processività recentemente messa in funzione presso il nostro ospedale (NovaSeq 6000DX).

## **Genomica computazionale**

I dati prodotti con il sequenziamento ad alta processività devono essere processati *in silico* e resi utilizzabili sia ai fini diagnostici che di ricerca. Per far questo, un gruppo di bioinformatici si occupa dello sviluppo, implementazione e mantenimento di pipeline automatizzate per il pre-processing, l'analisi primaria, secondaria e terziaria dei dati di sequenziamento. Questa attività garantisce che le pipeline computazionali, che rappresentano un insieme di processi consecutivi e controllati di analisi del dato, siano ottimali e sempre adattate all'evoluzione delle tecnologie utilizzate nella diagnostica e ricerca genomica.

## Tecnologie multi-omiche

Il nostro orientamento alla ricerca traslazionale ci ha spinto a utilizzare tecnologie multi-omiche innovative che stanno offrendo importanti risultati di ricerca e stanno potenziando la nostra capacità diagnostica, specialmente in pazienti complessi rimasti privi di diagnosi dopo analisi già avanzate come l'lesoma. In particolare, rientrano in quest'area di interesse gli approcci di trascrittomica (bulk, ovvero su un insieme di cellule di partenza, o a livello di singola cellula), la mappatura ottica del genoma (OGM) e il sequenziamento di terza generazione basato sulle long reads, che permette di migliorare la nostra capacità di identificare i riarrangiamenti strutturali di ogni dimensione, così come le variazioni patologiche del numero di sequenze ripetute presenti nel nostro genoma. L'OGM è una tecnologia avanzata che analizza la struttura del genoma su larga scala. A differenza del sequenziamento tradizionale (che legge le singole "lettere" del DNA), l'OGM crea una sorta di "codice a barre" ad altissima risoluzione visualizzando molecole di DNA estremamente lunghe. Il suo scopo principale è di identificare le grandi variazioni strutturali (SV), come traslocazioni (parti di cromosoma scambiate), inversioni, delezioni o inserzioni complesse. Si tratta di una tecnologia complementare molto utile per scoprire riarrangiamenti del DNA che altre tecniche spesso non riescono a rilevare. Anche il sequenziamento basato su nanoporo è una tecnologia di "terza generazione", che permette la lettura della sequenza del DNA (o RNA) in modo diretto e in tempo reale. Funziona forzando un singolo filamento di DNA, anche molto lungo, ad attraversare un poro di dimensioni nanoscopiche (un "nanoporo"). Quando ogni singola base azotata (A, C, G, T) passa attraverso il poro, crea una specifica alterazione in una corrente elettrica. Questa alterazione viene misurata e tradotta istantaneamente nella sequenza del DNA. Il suo scopo principale è produrre "lettture" estremamente lunghe (long reads) del genoma. Questo risultato è cruciale per assemblare genomi complessi (come tessere di un puzzle con pezzi grandissimi invece che piccolissimi), identificare grandi variazioni strutturali e analizzare direttamente le modificazioni chimiche (epigenetiche) che sono presenti sia sull'RNA che sul DNA, rendendo possibile lo studio dei meccanismi che regolano l'attività dei geni (epigenomica) e delle modificazioni che influenzano la funzione delle molecole di RNA (epitranscriptomica).

In sintesi, la UOR di Neurogenomica Funzionale e Computazionale e il Laboratorio di Neurogenetica del Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana, oltre a sostenere una diagnostica genomica avanzata, contribuiscono alla ricerca biomedica identificando nuove varianti genetiche o nuovi meccanismi di malattia molecolare in geni non ancora associati a malattia umana, ma candidati a essere associati a patologie neurologiche, alimentando

---

così l'attività della neurobiologia e fornendo nuovi potenziali target per approcci di medicina personalizzata.

## **Studi funzionali con modelli e metodologie di indagine all'avanguardia**

Per stabilire la possibile patogenicità delle VUS e chiarire gli effetti morfo-funzionali di varianti patogenetiche identificate nei pazienti attraverso gli approcci di genetica molecolare sopra descritti e sviluppare trattamenti mirati, sono necessari studi funzionali *in vitro* e/o *in vivo* su modelli in grado di replicare fedelmente quello che accade nelle cellule e nei tessuti colpiti dalla malattia. Per le malattie neurologiche, questi studi funzionali ricadono nell'ambito della neurobiologia, il ramo della biologia che studia il sistema nervoso, cioè l'insieme di cellule, tessuti e strutture che permettono al nostro corpo di percepire, elaborare e rispondere agli stimoli interni ed esterni.

Presso l'IRCCS Meyer questi studi si collocano nel contesto della UOR di Neurobiologia Cellulare e Morfofunzionale. Questa UOR è composta da tre sottosezioni (riprogrammazione ed elettrofisiologia cellulare; patologia neuronale metabolica; istopatologia e biologia molecolare delle lesioni neoplastiche e non neoplastiche del sistema nervoso centrale e periferico). Le tre sottosezioni svolgono la propria attività di ricerca in maniera fortemente integrata, perseguitando l'obiettivo comune di delineare i difetti morfo-funzionali e i meccanismi fisiopatologici alla base di differenti patologie del sistema nervoso. In particolare, l'attività della UOR si focalizza su tre principali aree di studio: i disturbi del neurosviluppo epilettogeni, le malattie neurometaboliche e le patologie neoplastiche del sistema nervoso.

L'obiettivo finale dell'attività della UOR di Neurobiologia Cellulare e Morfofunzionale è la definizione di strategie diagnostiche più efficienti, la caratterizzazione dei meccanismi fisiopatologici alla base delle patologie oggetto di studio e il possibile sviluppo di approcci terapeutici personalizzati orientati alla medicina di precisione. Per questo motivo, questa UOR opera in stretta collaborazione con la Clinica di Neurologia Pediatrica, il laboratorio di Neurogenetica e l'Unità di Neurochirurgia dell'IRCCS Meyer per la scelta delle varianti genetiche più interessanti da studiare e l'organizzazione dei prelievi dei campioni biologici.

Le tre sottosezioni della UOR eseguono i propri studi su diverse tipologie di campioni, che includono colture bidimensionali di neuroni umani differenziati a partire da cellule staminali pluripotenti indotte umane (hiPSC), campioni istologici cerebrali prelevati in sede chirurgica, biopsie cutanee e muscolari. Presso i laboratori afferenti alla UOR è anche in corso la messa a punto di tecniche per la coltivazione e lo studio di organoidi cerebrali, mini

cervelli coltivati in tre dimensioni a partire da hiPSC, in grado di riprodurre strutture e funzioni fondamentali del tessuto cerebrale, anche se in forma semplificata, che permettono di eseguire studi più complessi rispetto a quelli possibili su colture bidimensionali, in un contesto più realistico e fisiologicamente rilevante.

Data la difficoltà di reperimento di tessuto cerebrale epilettogeno, ottenibile solo in seguito a interventi chirurgici per il trattamento dell'epilessia farmacoresistente o da biopsie, molto invasive e raramente eseguibili, lo studio di modelli cellulari derivati da hiPSC, sia bidimensionali che tridimensionali, rappresenta uno degli approcci più avanzati per l'analisi delle patologie del sistema nervoso. Una volta identificata la variante genetica da caratterizzare, e ottenuto il campione dal paziente portatore della variante, i ricercatori iniziano il processo di sviluppo dei neuroni umani da studiare. Per prima cosa i fibroblasti, cellule del tessuto connettivo ottenibili mediante biopsia cutanea, vengono coltivati e riprogrammati in hiPSC, cellule in grado di dare origine a tutti i tipi cellulari del corpo umano. Una volta ottenute le hiPSC, queste vengono fatte differenziare in neuroni cerebrali uguali a quelli presenti nel sistema nervoso del paziente. Questi neuroni vengono quindi analizzati utilizzando diverse metodologie di indagine (ad esempio biochimiche, di biologia molecolare, di microscopia confocale a fluorescenza ed elettronica e di elettrofisiologia su singola cellula e di network neurale) al fine di valutare eventuali anomalie di sviluppo e maturazione cellulare, morfologiche e funzionali indotte dalla variante oggetto di studio. Quando possibile, i neuroni vengono analizzati prima e dopo il trattamento con farmaci specifici al fine di valutarne gli effetti sulle anomalie identificate in queste cellule e sviluppare possibili trattamenti mirati.

I campioni istologici prelevati in sede chirurgica sono invece di particolare importanza per lo studio delle malformazioni focali dello sviluppo corticale (e in particolare delle FCD) e dei tumori cerebrali pediatrici. I campioni prelevati da pazienti con FCD vengono infatti utilizzati, in collaborazione con la UOR di Neurogenomica Funzionale e Computazionale e con il laboratorio di Neurogenetica dell'IRCCS Meyer, per la ricerca di varianti patogenetiche presenti in forma di mosaicismo somatico (condizione in cui le varianti sono presenti solo in una bassa percentuale di cellule e solo nel tessuto cerebrale malato) e per la caratterizzazione del trascrittoma (ovvero dell'insieme di tutte le molecole di RNA prodotte da una cellula in un determinato momento). I campioni tumorali vengono invece utilizzati per analisi volte a determinarne il profilo genetico e metilomico, una sorta di "mappa chimica" del DNA che mostra quali geni sono accesi e quali sono spenti in una cellula. Questa analisi è oggi di particolare interesse in quanto anche se tutte le cellule del nostro corpo hanno lo stesso DNA, non tutte usano le stesse

istruzioni e ogni tumore cerebrale può essere diverso da un altro. Anche se due soggetti hanno ricevuto una diagnosi simile, le cellule tumorali possono funzionare in modo molto diverso e la metilazione del DNA rappresenta una sorta di “firma chimica” del tumore, che può dare indicazioni importanti verso trattamenti terapeutici personalizzati.

L'utilizzo del modello biologico più appropriato per il tipo di studi funzionali da eseguire per la caratterizzazione dei meccanismi fisiopatologici alla base di una patologia e la possibile identificazione di terapie personalizzate deve accompagnarsi a quello della strumentazione più adatta per rispondere al quesito biologico proposto. Per questo motivo, grazie a un importante finanziamento ottenuto *ad hoc*, la UOR di Neurobiologia Cellulare e Morfofunzionale sta acquisendo attrezzature all'avanguardia per implementare e ampliare il tipo di analisi morfo-funzionali eseguibili. Nei prossimi mesi saranno infatti installate presso i laboratori della UOR, afferenti al Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana dell'IRCCS Meyer, diverse attrezzature all'avanguardia tra cui uno strumento per analisi di patch clamp automatizzato per analisi elettrofisiologiche su più cellule in parallelo e in grado di comparare, in un singolo esperimento, i risultati ottenuti dall'analisi cellule di controllo e cellule di pazienti trattate o meno con farmaci, un sistema per elettrofisiologia manuale in grado di effettuare misure correlative su cellule e fettine di tessuto mediante tecniche sperimentali di patch clamp, ion imaging e optogenetica, uno strumento per analisi elettrofisiologiche multielettrodo (MEA), che permetterà di analizzare diversi sistemi *in vitro* tra cui neuroni derivati da iPSC umane, fettine di tessuto cerebrale, organoidi e assembloidi (un insieme di più organoidi) e uno strumento per analisi multiomiche che permetterà l'esecuzione di analisi di trascrittomico e proteomica spaziale simultanea con una risoluzione subcellulare.

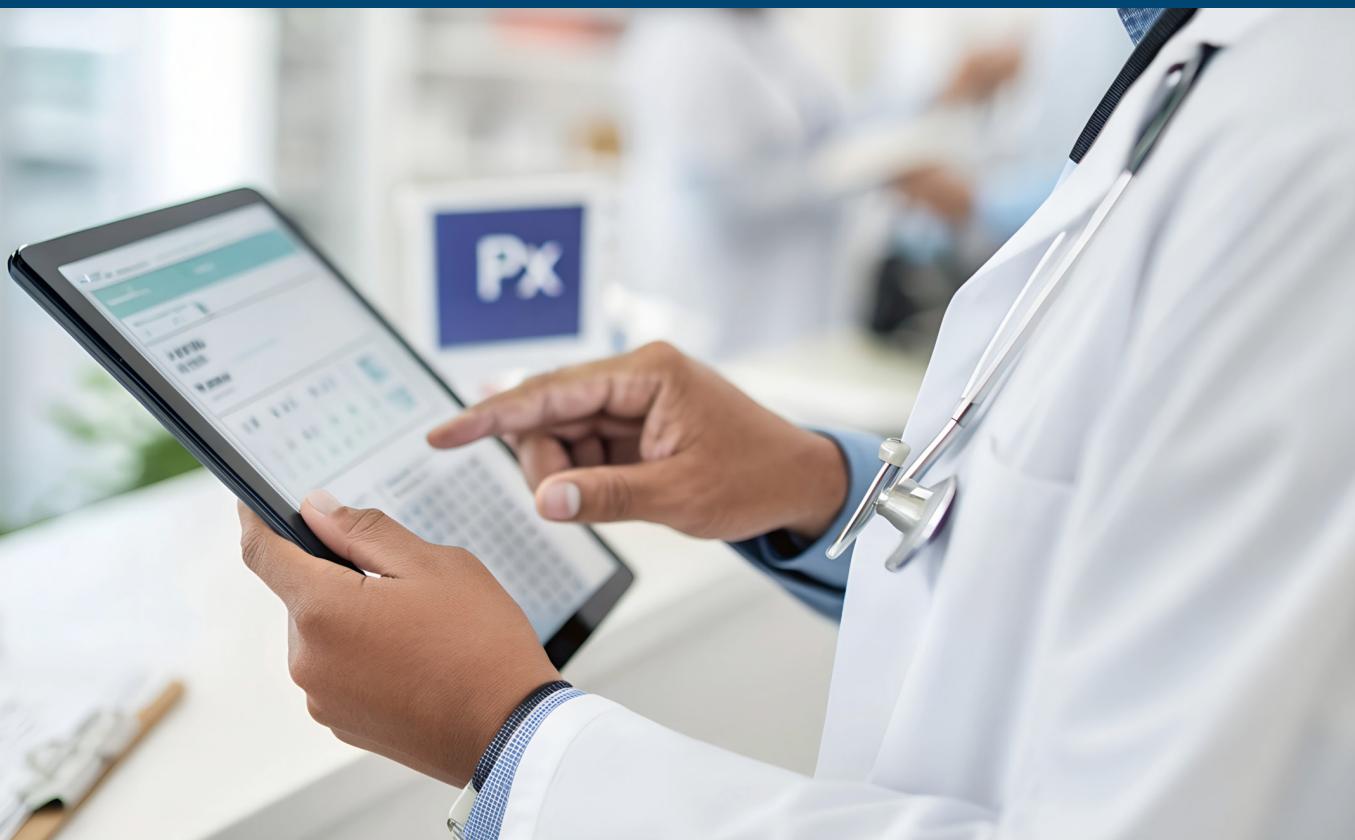
© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025



## Ricerca

# Focus sull'importanza dei registri di patologia

**Simona Balestrini**

Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS

## Sommario

*I registri di patologia trasformano l'esperienza quotidiana dei pazienti in conoscenza condivisa, raccogliendo in modo continuativo e strutturato dati clinici, genetici e terapeutici in tempo reale. Questa integrazione dinamica di informazioni consente di osservare l'evoluzione naturale della malattia, individuare pattern ricorrenti, stimare la risposta ai trattamenti e riconoscere bisogni ancora in evasi. I registri rappresentano inoltre un supporto essenziale per ottimizzare le terapie personalizzate, progettare studi clinici più mirati e definire strategie di salute pubblica basate su evidenze solide. Coinvolgono attivamente pazienti, famiglie, professionisti sanitari e ricercatori, favorendo una collaborazione continua che migliora la qualità dell'assistenza, l'efficacia degli interventi e la qualità di vita, e diventando strumenti chiave per innovare la ricerca e rafforzare i percorsi di cura.*

Per molte patologie, soprattutto quelle poco conosciute o rare, rimangono aperte domande fondamentali, come ad esempio: in media, a che età compaiono i primi sintomi? Come evolverà la malattia nel tempo? Quali terapie funzionano meglio e per quanto tempo? Per quali terapie sono stati osservati effetti avversi nel mondo reale rispetto a quelli riportati negli studi clinici? Quali indicatori precoci predicono un decorso più complicato (e quindi meritano una particolare attenzione fin dall'inizio)?

Per rispondere in modo solido a queste domande, uno strumento potenzialmente molto utile è rappresentato dai registri di patologia. Possiamo considerarli come grandi "diari collettivi" che raccolgono in modo ordinato, sicuro e continuo le informazioni reali di chi convive con una specifica malattia, nel contesto della pratica clinica quotidiana.

## **Che cos'è un registro di patologia?**

Un registro di patologia è una piattaforma organizzata che raccoglie dati clinici, demografici, genetici, terapeutici e di esito su persone con la stessa malattia. A differenza degli studi clinici, che hanno regole rigidissime, includono gruppi selezionati di pazienti e durano di solito pochi anni, i registri seguono i pazienti nel mondo reale e nel tempo, ovvero al momento della diagnosi, durante l'introduzione e le modifiche delle terapie, nelle ricadute e nei miglioramenti, nelle fasi di transizione (ad esempio dall'infanzia all'età adulta).

Un buon registro ha alcune caratteristiche chiave relative ai dati che raccoglie. Queste includono la standardizzazione (ovvero dati raccolti in modo omogeneo, usando le stesse definizioni, per esempio è importante utilizzare criteri condivisi per classificare un tipo di crisi epilettica, descrivere un esame diagnostico o registrare un effetto collaterale da farmaco); la qualità e completezza (campi obbligatori, controlli automatici sugli errori più comuni, verifica dei duplicati); la sicurezza e privacy (i dati sensibili sono protetti da sistemi informatici sicuri e regole chiare; a chi utilizza il registro per scopi di ricerca arrivano solo informazioni anonimizzate, i nomi non compaiono mai nei dataset di ricerca, ogni centro vede solo i propri pazienti, gli accessi sono controllati e tracciati; i consensi informati sono chiari, revocabili, aggiornabili; laddove possibile, si usano tecniche che rendono i dati non riconducibili alla singola persona); l'interoperabilità (il registro "capisce e viene capito da altri sistemi informativi" così da poter confrontare e combinare i dati in modo automatico); e l'aggiornamento periodico (ovvero i dati raccolti non rappresentano una fotografia statica, ma permettono di seguire l'evoluzione della malattia e di cogliere cambiamenti che emergono solo guardando a distanza di anni).

## **Quali sono le finalità?**

### ***Capire la storia naturale della malattia***

Molte malattie cambiano con l'età o con l'arrivo di nuove terapie. Senza dati longitudinali raccolti sistematicamente, l'evidenza del decorso di una patologia rimane poco chiara e spesso basata su singoli casi o sull'esperienza di pochi centri. Con un registro, invece, diventa possibile definire la curva reale della malattia: quando compaiono i sintomi, quali aspetti peggiorano e quali migliorano nel tempo, con che velocità avvengono questi cambiamenti, se e come l'introduzione di nuove terapie modifica questo andamento.

### ***Migliorare le strategie terapeutiche***

I registri trasformano l'esperienza dei singoli centri in una conoscenza condivisa. Ad esempio, se in più ospedali si osserva che una certa combinazione di farmaci riduce le crisi epilettiche in una specifica forma di epilessia, o se si nota che un determinato effetto collaterale è più frequente in una certa fascia di età, quell'informazione diventa un supporto pratico per ottimizzare le scelte terapeutiche. Si tratta della cosiddetta "real-world evidence": dati raccolti nella pratica clinica quotidiana, che completano e arricchiscono quanto sappiamo dagli studi clinici tradizionali.

### ***Preparare e accelerare gli studi clinici***

Le aziende e i ricercatori spesso non trovano facilmente pazienti adatti all'inclusione negli studi, specialmente quando la malattia è rara. Un registro ben tenuto permette di individuare rapidamente i pazienti che potrebbero beneficiare di nuovi trattamenti, definire endpoint realistici (cioè cosa misurare per capire se una terapia funziona) e monitorare la sicurezza delle terapie, anche dopo la loro introduzione in clinica. Quando arrivano terapie nuove, come ad esempio le terapie geniche o altre forme di medicina di precisione, serve sapere chi può beneficiarne, quali esiti misurare per valutarne l'efficacia, come monitorare la sicurezza nel tempo. Senza un registro, ogni centro procede da solo e i risultati restano frammentati e difficili da confrontare; con un registro, l'esperienza diventa patrimonio comune. Inoltre, i registri aiutano a definire i criteri di accesso più appropriati per studi clinici e terapie innovative, ovvero non troppo stretti (per non escludere persone che potrebbero trarne beneficio), né troppo larghi (per non esporre a rischi chi probabilmente non ne avrebbe vantaggio).

## **Dare voce a pazienti e famiglie**

Molti registri integrano questionari su qualità di vita, bisogni assistenziali, scuola e lavoro, carico per i caregiver. Così, accanto ai numeri “clinici”, emergono i bisogni concreti dei pazienti e dei loro familiari. Tali bisogni spesso includono non solo il controllo dei sintomi, ma anche aspetti sociali e psicologici, come ad esempio maggiore autonomia nella vita quotidiana, riduzione dei giorni di assenza da scuola o lavoro, supporto psicologico e servizi di sollievo per i caregivers.

## **Guidare le politiche sanitarie**

I decisori pubblici hanno bisogno di dati affidabili per pianificare servizi dedicati, centri specializzati, percorsi di diagnosi e cura, rimborsi e coperture per farmaci e dispositivi. Un registro affidabile permette stime accurate di quanti sono i pazienti, dove vivono, quali risorse servono e con quale priorità debbano essere allocate.

## **Un esempio concreto: cosa ci insegna un registro su una forma di epilessia rara**

La nostra esperienza riguarda un registro italiano da noi coordinato, **Residras** (<https://www.residras.com/registro.html>), che nel tempo ha raccolto i dati di centinaia di persone con una forma rara e complessa di epilessia causata da mutazione del gene **SCN1A**, che codifica per una subunità di un canale del sodio. Grazie a tale registro, coordinato dal nostro gruppo, abbiamo osservato che l’epilessia cambia tipologia di manifestazioni con l’età: alcune crisi tendono a ridursi, mentre altre diventano più frequenti; gli episodi più gravi possono diminuire quando la presa in carico è precoce, strutturata e adeguata. Anche lo sviluppo neurocognitivo segue traiettorie diverse, ovvero linguaggio, attenzione, comportamento possono peggiorare o migliorare in relazione all’età, ai supporti educativi e riabilitativi, alle terapie utilizzate. Misurare questi aspetti con strumenti omogenei nel tempo aiuta a non sottovalutare segnali precoci di maggiore fragilità e a intervenire tempestivamente. Abbiamo misurato il tasso di mortalità che, pur basso in numeri assoluti, richiede vigilanza e capirne le cause nei casi reali aiuta a impostare strategie di prevenzione mirate, come ad esempio protocolli terapeutici di “emergenza” da adottare in caso di crisi prolungate, educazione dei caregiver su quando e come intervenire, scelte terapeutiche croniche più o meno “aggressive”, calibrate sui diversi profili di rischio. Inoltre, i dati del registro ci hanno fornito informazioni rilevanti

---

sull'uso “real-world” delle terapie specifiche per l'epilessia, per alcuni aspetti diverse da quelle derivate dai trial clinici. Questo permette di capire meglio come i farmaci vengono usati realmente, per quanto tempo, con quali combinazioni, e quali sono gli effetti osservati nella pratica quotidiana.

## Come impostare un registro di patologia

Le scelte tecniche alla base della creazione di un registro di patologia devono includere vari aspetti fondamentali. *In primis*, deve essere utilizzata una struttura condivisa che utilizzi codifiche riconosciute (per esempio sistemi di termini clinici e genetici standard) e che permetta di confrontarsi con altri registri, anche a livello internazionale. Ciò facilita la collaborazione tra paesi e la partecipazione a progetti di ricerca più ampi. Devono essere adottati i cosiddetti principi FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable), ovvero i dati devono essere rintracciabili, accessibili con regole chiare, interoperabili tra sistemi diversi, e riutilizzabili per nuove domande di ricerca, sempre nel rispetto della privacy e del consenso dei partecipanti. Deve essere istituito un Comitato Scientifico che definisca quali dati raccogliere e come, insieme a un ente gestore che garantisca sicurezza, privacy e accesso regolato ai dati. Le associazioni di pazienti devono essere coinvolte nelle scelte, perché vivono la malattia tutti i giorni e possono supportare la definizione delle priorità e degli obiettivi principali del registro. Inserire dati richiede tempo e risorse: servono interfacce semplici, manuali chiari, referenti che aiutino soprattutto i centri più piccoli o con meno risorse. La formazione deve essere continua, per assicurare una raccolta dati omogenea e di buona qualità. Infine, la qualità dei dati inseriti deve essere monitorata sistematicamente, tramite campi obbligatori per le informazioni essenziali, controlli di coerenza, avvisi per i valori improbabili, controllo dei duplicati.

La prima fase pratica per l'istituzione di un registro è quella di definirne gli obiettivi, quali ad esempio: “Vogliamo conoscere la storia naturale della malattia”, “Vogliamo valutare l'impatto delle terapie oggi disponibili”, “Vogliamo preparare la base per futuri trial”. Tali obiettivi orienteranno le variabili da raccogliere. In secondo luogo, deve essere costruito un dataset minimo (è preferibile partire da un insieme essenziale di dati, realmente sostenibile per i centri, ampliando solo in un secondo momento se necessario), e va scelta la piattaforma web-based, sicura, con gestione degli accessi, tracciabilità delle modifiche, possibilità di esportare i dati per analisi statistiche e, idealmente, integrazione con le cartelle cliniche elettroniche. Devono poi essere stabilite le regole di accesso e utilizzo, chi può vedere

---

quali dati, come si richiede un dataset per la ricerca, come si tutela la privacy, a chi vanno comunicati i risultati e con quali modalità. I centri clinici popolano il registro con i dati medici, mentre pazienti e caregiver contribuiscono con misure di qualità di vita, preferenze, obiettivi. Insieme tutte le figure coinvolte devono decidere un calendario degli aggiornamenti realistico (per esempio due o tre volte l'anno). Infine, è fondamentale che il registro sia sostenibile nel tempo, ovvero disponga di risorse adeguate per coordinamento, gestione dei dati e formazione continua. La produzione di report periodici e risultati tangibili aiuta a mantenere vivo l'interesse e a giustificare il sostegno economico.

## **Quali benefici e per chi**

I benefici di un registro di patologia sono molteplici e coinvolgono diversi attori. Tali figure includono i pazienti e le famiglie, che possono ottenere informazioni più chiare sulla prognosi, accesso facilitato a studi clinici pertinenti, e materiali informativi ed educativi costruiti su dati reali; clinici, che possono confrontare il proprio operato con la media nazionale o con altri centri, scegliere terapie sulla base di dati "real-world" e non solo di studi selezionati, e riconoscere più tempestivamente complicanze e bisogni emergenti; ricercatori, che possono formulare ipotesi più solide, avere tempi più rapidi per arruolare negli studi, ed effettuare analisi più robuste grazie a dati standardizzati e più numerosi; istituzioni sanitarie, che possono ottenere numeri credibili per programmare servizi e risorse, elementi concreti per rimborsare terapie e definire criteri di eleggibilità, dati a supporto della creazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA); associazioni che possono avere una base oggettiva per attività di advocacy, possibilità di definire priorità chiare (scuola, supporti alla disabilità, congedi per i caregiver, ecc.), strumento per dialogare con istituzioni e comunità scientifica su basi documentate.

## **Maggiori difficoltà e come affrontarle**

Le principali sfide nella gestione di un registro di patologia includono il tempo e carico di lavoro necessario per inserire i dati, considerando che alcuni centri hanno più pazienti, e altri meno risorse. Per mitigare tale difficoltà è opportuno adottare interfacce intuitive, considerare strategie per import automatico da cartelle cliniche elettroniche, campi precompilati quando possibile, e incentivi (per esempio sotto forma di report personalizzati restituiti ai centri). Altro problema comune è la mancanza e

disomogeneità dei dati, poiché non tutti i centri hanno la stessa disponibilità di test, scale di valutazione o personale; diventa pertanto necessario definire un set minimo di “core outcome”, promuovere l’uso di strumenti semplici e condivisi, fornire kit di valutazione e percorsi formativi. Un ulteriore rischio è quello di avere bias legati a diversa rappresentazione sul territorio geografico o inclusione dei pazienti più motivati; per questo è opportuno mappare le aree scoperte, coinvolgere la medicina territoriale, semplificare l’arruolamento e promuovere campagne mirate per il reclutamento. Anche la transizione all’età adulta può rappresentare un problema, poiché vi è il rischio di perdere i pazienti nel passaggio ai servizi per adulti. È pertanto opportuno creare “corridoi” di transizione strutturati, nominare referenti per la transizione, collegare i centri pediatrici e quelli per adulti dentro la stessa piattaforma. Infine, la sostenibilità economica è fondamentale, poiché un registro ha dei costi significativi tra cui la piattaforma, il personale, la governance e la manutenzione. Questo rende necessario un continuo supporto tramite fondi pubblici, applicazioni per bandi ricerca, partnership tra associazioni no-profit e istituzioni, producendo risultati concreti che ne giustifichino il sostegno.

## **Indicatori di successo: come capire se un registro sta funzionando**

Gli indicatori principali di successo di un registro di patologia includono la copertura (quante persone sono arruolate rispetto alla stima del totale dei pazienti con quella patologia), la completezza (quanti campi vengono compilati con costanza e accuratezza), l’aggiornamento (quanti pazienti hanno almeno un aggiornamento all’anno o nel periodo definito), l’impatto (quante pubblicazioni scientifiche, linee guida, miglioramenti organizzativi o nuovi percorsi assistenziali sono nati dai dati del registro), la soddisfazione degli utenti (che cosa dicono pazienti, famiglie e centri partecipanti sul valore percepito del registro), l’accesso equo (le aree periferiche e i centri minori sono adeguatamente rappresentati).

## **Conclusione**

I registri di patologia sono ponti tra il vissuto quotidiano e la ricerca, tra i numeri e le persone. Rendono visibile ciò che, caso per caso, resterebbe invisibile; trasformano storie individuali in conoscenza condivisa; aiutano medici e istituzioni a prendere decisioni meglio informate; offrono a pazienti e famiglie prospettive più chiare e concrete.

Costruirli e mantenerli richiede impegno, risorse e cura. Ma il risultato è un bene comune: una sanità che impara da sé stessa, che non spreca l'esperienza maturata, che fa tesoro di ogni dato per curare meglio. I registri di patologia rappresentano un'infrastruttura adatta per sostenere la scienza, la qualità delle cure, e la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025



## Ricerca

# Trial innovativi e medicina di precisione

Simona Balestrini<sup>1</sup>, Paolo Lionetti<sup>2</sup>, Stefania Gianassi<sup>3</sup>,  
Alessandra Pugi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS; <sup>2</sup> SOC Gastroenterologia e Nutrizione, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS; <sup>3</sup> SOSD Qualità e Accreditamento, Direzione Generale; Quality Assurance Unità di Fase 1, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS; <sup>4</sup> Clinical Trial Office, SOSD Coordinamento Ricerca, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS

## Sommario

La medicina di precisione adatta i trattamenti alle caratteristiche individuali dei pazienti, integrando conoscenze molecolari e biomarcatori specifici. L'evoluzione dei trial clinici include basket, umbrella, platform e N-of-1 trial, ottimizzando efficacia, sicurezza e risorse, soprattutto nelle malattie rare e pediatriche. L'IRCCS Meyer conduce studi di fase I in neurologia e oncoematologia, collaborando con pediatri di famiglia per garantire sicurezza, monitoraggio e qualità dei dati.

Negli ultimi anni la medicina di precisione ha rivoluzionato l'approccio clinico, proponendosi di adattare il trattamento alle caratteristiche individuali di ciascun paziente. Tale approccio si basa sulla conoscenza dei meccanismi molecolari delle malattie e sullo studio delle alterazioni specifiche riscontrabili in ciascun paziente, con l'obiettivo di identificare terapie personalizzate, mirate ed efficaci.

La ricerca in questo contesto ha subito un enorme impulso, portando a un nuovo equilibrio tra sviluppo di approcci terapeutici innovativi, uso di nuove tecnologie e rispetto dei requisiti etici, metodologici e regolatori. L'impatto è stato particolarmente evidente nel campo della sperimentazione clinica farmacologica, in cui si è assistito a un'evoluzione dei protocolli clinici in risposta alla crescente esigenza di personalizzazione delle cure.

Gli studi clinici sono tradizionalmente suddivisi in fasi, a partire dalla fase I, iniziale, condotta su un numero limitato di pazienti, per valutare la sicurezza e l'attività di un nuovo farmaco. Seguono la fase II, che approfondisce efficacia e sicurezza, la fase III, in cui lo standard è lo studio clinico controllato randomizzato (RCT, dall'inglese *randomized controlled trial*), e la fase IV, condotta dopo la commercializzazione, per monitorare la sicurezza del farmaco in un'ampia popolazione.

Gli RCT sono considerati il gold standard nella valutazione dell'efficacia di un trattamento e risultano essenziali da un punto di vista regolatorio. Tuttavia presentano costi di realizzazione elevati, tempi lunghi, richiedono un alto numero di pazienti per dimostrare il beneficio clinico, hanno criteri di inclusione rigidi che non tengono in considerazione la variabilità individuale dei soggetti coinvolti.

Nel contesto delle malattie rare e della medicina personalizzata, questi limiti diventano particolarmente evidenti: la scarsa numerosità dei pazienti rende difficile ottenere risultati statisticamente solidi, e rallenta la ricerca. Per superare tali limiti sono stati sviluppati nuovi disegni di studio, in cui i pazienti sono selezionati in base alle loro caratteristiche molecolari, come la presenza di biomarcatori specifici, e che tengono in considerazione la scarsa numerosità dei pazienti arruolabili. Tra questi nuovi modelli troviamo i **basket trial**, gli **umbrella trial**, i **platform trial** e gli **studi N-of-1**. Tutti rispondono alle esigenze di:

- *Innovazione Scientifica*, tenendo in considerazione l'eterogeneità molecolare e la rarità dei sottogruppi di pazienti;
- *Razionalizzazione delle Risorse*, riducendo le dimensioni dei bracci di controllo e l'esposizione dei pazienti a terapie potenzialmente sub-ottimali;
- *Affidabilità Regolatoria*, grazie a disegni che garantiscono risultati validi e riproducibili.

I **basket trial** sono studi clinici strutturati per valutare l'efficacia di una stessa terapia mirata in diverse patologie che condividono

la stessa alterazione molecolare. L'ipotesi alla base è che il farmaco che agisce su uno specifico target terapeutico risulti efficace in diverse patologie che condividono la stessa alterazione molecolare. Questo tipo di disegno consente di studiare insieme malattie rare, aggregando i dati per massimizzare la potenza statistica e verificare l'efficacia in ciascun sottogruppo (**basket**) di pazienti.

Contrariamente ai basket trial, gli **umbrella trial** valutano diverse terapie mirate per una stessa patologia, stratificando i pazienti in sottogruppi in base alle loro alterazioni molecolari. In questo modo viene valutata l'efficacia del trattamento mirato in un sottogruppo selezionato per le proprie caratteristiche molecolari, al fine di garantire che il paziente riceva il farmaco più pertinente al suo profilo molecolare individuale. È, per sua natura, un modello tipico della medicina di precisione. Questo tipo di disegno consente quindi di valutare contemporaneamente diverse opzioni terapeutiche all'interno di un unico protocollo master.

Entrambi i disegni di studio hanno trovato ampia applicazione in ambito oncologico.

I **platform trial** sono studi clinici adattivi che nascono per valutare trattamenti multipli e combinazioni di trattamenti in popolazioni di pazienti eterogenee. Sulla base di regole ben definite nel protocollo di studio è possibile che nel corso dello studio possano essere aggiunti o rimossi bracci di trattamento, senza interrompere lo studio. In questo caso si aumenta la probabilità che i pazienti siano assegnati ai trattamenti che si stanno dimostrando più efficaci. Un platform trial è definito dall'obiettivo di trovare il miglior trattamento per una malattia indagando simultaneamente trattamenti multipli, attraverso specifici strumenti statistici per l'assegnazione dei pazienti e l'analisi dei risultati. L'attenzione si concentra sulla malattia piuttosto che su una particolare terapia in sperimentazione.

Basket trial, umbrella trial, e platform trial possono essere condotti sotto un unico "master protocol", il cui termine fa riferimento a un progetto generale sviluppato per valutare ipotesi multiple. Gli obiettivi generali sono migliorare l'efficienza e stabilire uniformità attraverso la standardizzazione delle procedure nello sviluppo e nella valutazione di diversi interventi. Sotto un'infrastruttura comune, il protocollo master integra procedure comuni per arruolamento, raccolta e analisi dei dati, garantendo maggiore uniformità e rapidità nello sviluppo di nuovi farmaci.

Gli **N-of-1 trial** invece riguardano un singolo paziente, sul quale vengono raccolte misure ripetute nel tempo per valutare in modo accurato la risposta individuale al trattamento. Sono particolarmente utili nelle malattie rare e nella medicina personalizzata.

---

L’Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS è attiva nel contesto della ricerca clinica pediatrica, con un focus particolare sulle malattie rare e sulla medicina personalizzata, a partire dagli studi di fase I. Sono studi disegnati specificatamente per valutare efficacia e sicurezza nell’età pediatrica e identificare il dosaggio più adeguato. In particolare possono riguardare nuovi farmaci già autorizzati e in commercio per pazienti adulti che, in questo modo, possono essere resi disponibili per i piccoli pazienti.

## **La ricerca clinica pediatrica di fase I presso l’IRCCS Meyer**

La conoscenza dei farmaci, della loro sicurezza e attività, inizia con una fase precoce di sperimentazione clinica: la fase I. La fase I rappresenta il primo passo nello sviluppo dei farmaci, serve a valutare sicurezza e attività delle nuove molecole, traducendo le scoperte di laboratorio in potenziali applicazioni cliniche.

Nell’ambito pediatrico, la fase I risulta un’opportunità di studio di nuove molecole o riposizionamento di molecole già note (*drug repurposing*) in ambiti terapeutici diversi. La peculiarità della fase precoce di sviluppo necessita di adeguate misure e standard per garantire la massima attenzione e sicurezza per i pazienti. Pertanto, ad oggi, tali studi possono essere condotti solo in centri altamente specializzati. L’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con la Determina n. 809/2015, ha definito i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che conducono sperimentazioni cliniche di fase I, sia su pazienti sia su volontari sani, con l’obiettivo di garantire standard di sicurezza e qualità nella conduzione di queste sperimentazioni.

Servono reparti monitorati 24 ore su 24, personale formato e specializzato, laboratori con strumenti per la gestione dei campioni biologici, un piano delle emergenze, un rigoroso sistema di qualità (Quality Assurance) e un Clinical Trial Office (CTO), che garantisca la conformità normativa e procedurale. Fondamentale è il lavoro del team multidisciplinare: medici, infermieri di ricerca, farmacologi, farmacisti, biologi, biostatistici, collaborano per assicurare la sicurezza e il benessere dei pazienti coinvolti.

L’AIFA effettua regolari ispezioni per verificare la conformità ai requisiti. Le ispezioni sono essenzialmente finalizzate a garantire il rispetto degli standard di qualità e la sicurezza dei partecipanti alle sperimentazioni. Sono possibili sospensioni delle attività in caso di gravi non conformità rilevate durante l’ispezione.

L’Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS è autorizzato a condurre studi di fase I pediatrici, avendo completato il percorso di autocertificazione e superato le ispezioni da parte di AIFA. Attualmente, sono attive due unità cliniche e un laboratorio, autorizzati per trial clinici di fase 1:

- il **Centro di Neuroscienze**, diretto dal Prof. Renzo Guerrini, è attivo nello studio di terapie innovative per malattie neurologiche rare e complesse, come epilessie farmacoresistenti, disturbi del neurosviluppo e malattie neuromuscolari. Il centro integra competenze cliniche e di ricerca nei laboratori di neurogenetica, neurofisiologia e imaging avanzato, creando un ponte diretto tra scienza e cura;
- il **Centro di Oncoematologia**, diretto dalla Dr.ssa Annalisa Tondo, partecipa a studi multicentrici internazionali su nuove molecole antitumorali e terapie cellulari nell'ambito del trattamento di neoplasie del sistema emolinfopoietico, tumori solidi e **malattie non oncologiche del sangue**;
- il **Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacologia**, diretto dal Prof. Giancarlo La Marca, effettua diagnosi mediante tecniche di laboratorio in pazienti arruolati nell'ambito di sperimentazioni cliniche di fase I.

### **L'iter regolatorio di uno studio clinico**

Prima che un trial clinico in fase I possa iniziare, deve superare un rigoroso iter regolatorio stabilito a livello europeo dal Regolamento (UE) n. 536/2014, che disciplina le sperimentazioni cliniche in Europa. Il processo parte con la presentazione da parte dello Sponsor del protocollo di studio, un documento che descrive in modo dettagliato obiettivi, popolazione, procedure, trattamento farmacologico, gestione della sicurezza e aspetti legati a dati, pubblicazioni e responsabilità, e di altri documenti necessari a documentare l'intero processo della sperimentazione, compresi i dati di sicurezza e tossicità del farmaco e la parte riguardante l'informazione ai pazienti. In Italia, AIFA e il Comitato Etico individuato esaminano la documentazione e, se necessario, richiedono integrazioni e modifiche allo sponsor dello studio. Questo iter, seppur lungo, è una garanzia fondamentale per garantire eticità, sicurezza e tutela del paziente.

### **Il ruolo del Pediatra di Famiglia nei trial clinici**

Nell'ambito dei trial clinici il ruolo del Pediatra di Famiglia rappresenta un importante punto di contatto con la famiglia e i pazienti e, in alcuni casi, è attivamente coinvolto nella conduzione degli studi. La figura del Pediatra di Famiglia è inoltre strategica in quanto:

- grazie alla profonda e puntuale conoscenza della storia clinica del bambino e della sua famiglia, potrebbe rivestire un ruolo chiave nell'identificazione di pazienti che

potrebbero beneficiare e risultare idonei a partecipare a questi studi clinici, specialmente in presenza di malattie rare o complesse. Il suo orientamento iniziale è fondamentale per indirizzare la famiglia verso i centri specialistici che svolgono sperimentazioni cliniche;

- in un percorso di cura personalizzato e complesso, come quello definito dagli studi di fase I o dai trial innovativi, il Pediatra di Famiglia è un punto di riferimento, integrando le indicazioni specialistiche ospedaliere con l'assistenza primaria. Il suo coinvolgimento e la sua informazione è essenziale per il monitoraggio clinico del paziente e della sicurezza dei farmaci sperimentali.

La collaborazione tra l'ospedale e il territorio, di cui il Pediatra di Famiglia fa parte, è un aspetto cruciale da potenziare anche nell'ambito degli studi clinici e garantisce il monitoraggio del bambino prima, durante e dopo la partecipazione al trial, rafforzando la sicurezza del paziente, la qualità dei dati raccolti e la credibilità scientifica degli studi.

### Box finale — “Lo sapevi che... ?”

- Le sperimentazioni cliniche sono approvate e condotte in riferimento al Regolamento UE 536/2014. In Italia, l'autorità competente per la valutazione degli studi è AIFA, che agisce in collaborazione con il Comitato Etico Territoriale o Nazionale competente.
- In Italia esistono 40 Comitati Etici Territoriali, sparsi sul territorio nazionale, e 3 Comitati Etici Nazionali. Questi ultimi includono: Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate (ATMP), Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale.
- Ogni trial clinico approvato in Europa è registrato sul sito <https://euclinicaltrials.eu>, accessibile pubblicamente, così che cittadini, famiglie e operatori sanitari possano cercare le sperimentazioni cliniche di interesse e ottenere informazioni in un linguaggio semplice per il pubblico.
- L'IRCCS Meyer è centro certificato per la conduzione di studi clinici di fase I in oncoematologia e neurologia pediatrica.
- L'IRCCS Meyer partecipa a reti internazionali di ricerca e partecipa a numerose sperimentazioni cliniche pediatriche di tutte le fasi. L'elenco aggiornato è disponibile sul sito dell'Ospedale (<https://www.meyer.it/index.php/ricerca-e-innovazione/sperimentazioni-cliniche-pediatriche>).

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025



## Ricerca

# Focus su attività di Neuro-Oncologia

**Iacopo Sardi, Elena Pasquinelli**

Unità di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS

## Sommario

*L'Unità di Neuro-Oncologia del Meyer IRCCS è un centro di eccellenza nazionale e internazionale per la diagnosi, cura e ricerca sui tumori cerebrali pediatrici. L'attività clinica si fonda su un approccio multidisciplinare che coinvolge neuro-oncologi, neurochirurghi, neuroradiologi, neuropatologi e specialisti della riabilitazione, assicurando una presa in carico completa. Il centro integra protocolli terapeutici internazionali, terapie sperimentali e un follow-up specialistico con valutazioni neuro-endocrinologiche e neuro-oftalmologiche, essenziali per monitorare complicanze e sequele. Attraverso il Cancer Genetics Program e Genodrug-P, l'Unità promuove una profilazione molecolare avanzata, rendendo possibile l'impiego di trattamenti personalizzati basati sulle caratteristiche genetiche di ogni neoplasia.*

## Un approccio multidisciplinare alla cura dei tumori SNC

L'Unità di Neuro-Oncologia dell'Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS rappresenta un punto di riferimento nazionale e internazionale per la diagnosi, la cura e la ricerca sui tumori cerebrali in età pediatrica. Il Meyer accoglie bambini e adolescenti affetti da patologie del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e li accompagna lungo un percorso clinico-assistenziale complesso e articolato, che si fonda su un approccio integrato e multidisciplinare. La presa in carico coinvolge neuro-oncologi, neurochirurghi, neurologi, radioterapisti, neuroradiologi, oculisti, endocrinologi e genetisti, configurando una rete di competenze che garantisce non solo una cura basata sulle migliori evidenze disponibili, ma anche un continuum assistenziale capace di coniugare il trattamento della malattia con l'attenzione al benessere globale del paziente.

L'importanza di questo impegno emerge con chiarezza se si considera che i tumori SNC rappresentano, per incidenza, la seconda neoplasia pediatrica dopo le leucemie e la prima causa di morte per tumore in età infantile. La loro incidenza media, pari a circa 6 casi ogni 100.000 bambini e adolescenti all'anno, li colloca nel gruppo delle malattie rare, ma la complessità clinica e biologica li rende patologie ad altissimo impatto. In particolare, le forme ad alto grado o recidivanti, come i gliomi maligni, gli ependimomi, i medulloblastomi e i tumori rabboidi atipici (ATRT), continuano a rappresentare una sfida aperta, spesso prive di trattamenti farmacologici mirati e pertanto definite "malattie orfane" dal punto di vista terapeutico.

Il Meyer affronta questa sfida proponendo protocolli terapeutici di prima linea accreditati a livello internazionale e percorsi di seconda e terza linea per i casi recidivanti o refrattari. In parallelo, i pazienti possono accedere a terapie sperimentali innovative sviluppate nell'ambito di studi clinici nazionali e internazionali. L'approccio non si limita al trattamento oncologico in senso stretto, ma si estende anche alla gestione a lungo termine del paziente, con particolare attenzione agli aspetti neurologici, auxo-endocrinologici e della funzione visiva. A questo scopo l'Unità di Neuro-Oncologia ha attivato due ambulatori specialistici dedicati: quello di neuro-endocrinologia, che segue i pazienti per le problematiche di sviluppo e regolazione ormonale, e quello di neuro-oftalmologia, che si occupa di deficit visivi primitivi o indotti dai trattamenti. La presenza di queste competenze dedicate consente di garantire una presa in carico globale e di ridurre l'impatto delle complicanze sulla qualità di vita. Il Meyer ha recentemente intrapreso il percorso di attivazione del Cancer Genetics Program, un'iniziativa strategica che integra la ricerca genetico-molecolare all'interno del percorso di cura. Questo programma è dedicato allo studio genetico dei tumori SNC e ha l'obiettivo di individuare eventuali predisposizioni

ereditarie e alterazioni genetiche con ricadute dirette sia sulla diagnosi sia sulla scelta terapeutica. La possibilità di definire con maggiore precisione il profilo molecolare del tumore consente infatti di identificare bersagli terapeutici specifici e di monitorare più accuratamente la risposta ai trattamenti. La stretta collaborazione tra neuro-oncologi, genetisti clinici e genetisti di laboratorio rappresenta un valore aggiunto, poiché permette di integrare le competenze cliniche con quelle di ricerca avanzata, offrendo ai pazienti un percorso sempre più personalizzato.

## Ricerca avanzata e innovazione terapeutica al Meyer

In questa cornice si inserisce il progetto Genodrug-P, un'iniziativa di ricerca traslazionale che mira a sviluppare una piattaforma integrata di caratterizzazione oncogenetica e farmacologica dei tumori cerebrali pediatrici. Il progetto nasce dalla consapevolezza che, nonostante i progressi degli ultimi anni, le opzioni terapeutiche disponibili restano limitate e non sempre adeguate per i bambini con forme recidivanti o resistenti. L'intento è duplice: da un lato identificare nuove opportunità terapeutiche attraverso la combinazione di dati genetici e farmacologici, dall'altro stratificare i pazienti per avviare studi clinici di fase II mirati e personalizzati. L'impatto atteso è significativo: migliorare la precisione terapeutica, ridurre la tossicità dei trattamenti e ampliare le prospettive di sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti.

L'iniziativa consolida il ruolo del Meyer come centro di eccellenza nella ricerca e nella cura dei tumori SNC in età pediatrica. La combinazione di assistenza clinica avanzata, attività di ricerca traslazionale e apertura a collaborazioni internazionali conferma la missione dell'ospedale: offrire cure sempre più efficaci e personalizzate, coniugando innovazione scientifica e attenzione umana verso i bambini e le loro famiglie.

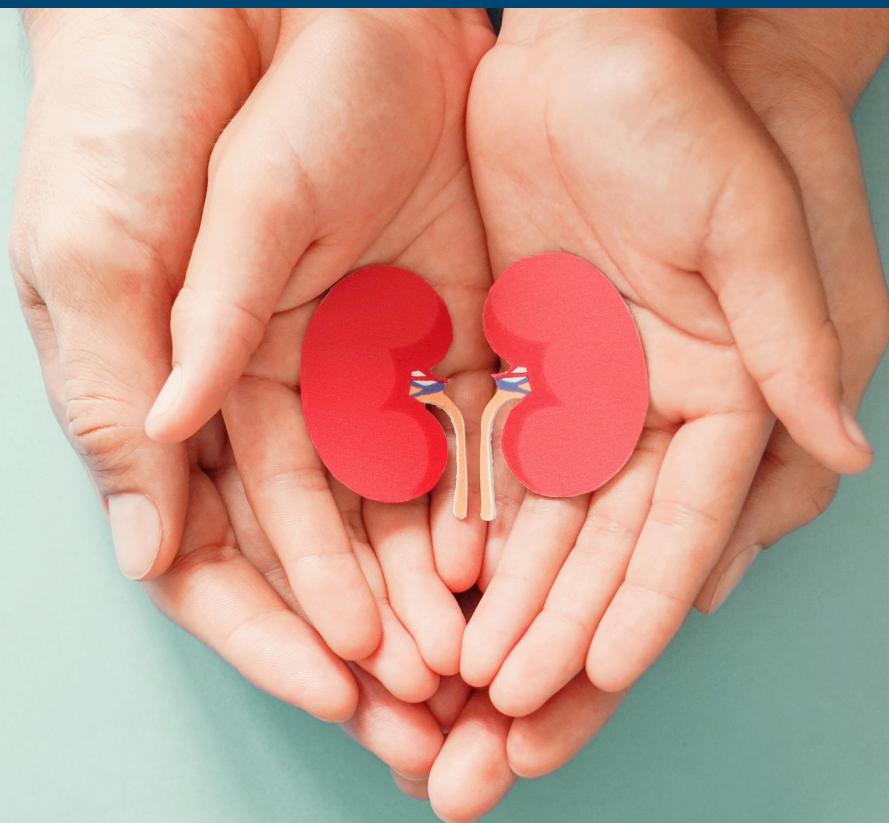
© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025



## Ricerca

# La nefrologia pediatrica del Meyer

**Paola Romagnani**

*Unità complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS e Università degli Studi di Firenze*

## Sommario

Al Meyer, ricerca e clinica si integrano per migliorare diagnosi e terapie pediatriche. Lo studio approfondito dei progenitori renali e delle podocitopatie guida approcci pro-rigenerativi, strategie di prevenzione del danno acuto e percorsi terapeutici personalizzati basati su autoanticorpi e profili genetici. L'adozione di percorsi rapidi, sistemi di monitoraggio intelligente e piattaforme derivate dal paziente riduce trattamenti inutili e ottimizza il follow-up, garantendo benefici concreti su qualità di vita, remissione stabile e sicurezza terapeutica per bambini e famiglie, promuovendo anche una gestione più efficiente e sostenibile delle risorse cliniche.

---

Al Meyer la ricerca non è un “piano parallelo” alla clinica: è il motore che rende diagnosi e terapie più rapide, mirate e gentili con i bambini. Il filo rosso è semplice da dire e difficile da realizzare: capire i meccanismi della malattia per curare meglio. Da questa idea nasce una ricerca d'avanguardia che non si ferma alla pubblicazione scientifica, ma rientra subito nella pratica quotidiana, cambia i percorsi clinici, accorcia i tempi decisionali e riduce trattamenti inutili. Così il Meyer diventa un ponte costante fra laboratorio e corsia, e ogni avanzamento si traduce in qualcosa di concreto per le famiglie: diagnosi più precise, terapie su misura, follow-up intelligenti e meno invasivi, pianificazioni terapeutiche condivise e comprensibili. In un contesto in cui le malattie renali pediatriche sono rare, eterogenee e spesso complesse, questa integrazione è la leva che sposta davvero gli esiti e la qualità di vita.

## **Dalla ricerca alla pratica clinica: un modello integrato per i bambini**

Una svolta che ha cambiato il modo di pensare il rene riguarda la scoperta dei progenitori renali nel rene umano adulto<sup>1</sup>. Per decenni si è creduto che i podociti, le cellule chiave del filtro glomerulare, una volta perduti non potessero essere rimpiazzati. I nostri lavori hanno ribaltato questa idea mostrando che esiste una popolazione di progenitori residenti, riconoscibili con marcatori specifici, capace di differenziarsi in nuovi podociti e, in condizioni appropriate, contribuire anche alla riparazione tubulare<sup>2</sup>. Non è un dettaglio teorico: l'esito clinico delle glomerulopatie dipende in larga parte da quanto questa rigenerazione riesce a partire e a mantenersi nel tempo. Quando i progenitori “ingranano”, la malattia tende alla remissione; quando falliscono, prevalgono cicatrice e perdita progressiva di funzione<sup>3</sup>. Da qui nasce l'orizzonte, oggi concreto, delle terapie pro-rigenerative: proteggere il microambiente glomerulare, modulare con finezza i segnali che guidano la differenziazione e limitare i fattori che disturbano la riparazione, come l'infiammazione persistente, il sovraccarico proteico sulla membrana basale glomerulare o gli stress meccanici. È ricerca d'avanguardia perché sposta l'obiettivo dalle sole “cinture di sicurezza” alla possibilità di aiutare attivamente il rene a ripararsi, con l'ambizione di trasformare remissioni fragili in remissioni stabili.

A questa visione si affianca una comprensione più profonda di come guarisce, oppure deraglia, un rene dopo un danno acuto. L'osservazione, portata in clinica, è che il recupero procede a due tempi. All'inizio le cellule tubulari superstiti si ingrandiscono per ristabilire rapidamente la funzione filtrante e mantenere

l'omeostasi; successivamente entrano in gioco i progenitori per ricostruire i segmenti più danneggiati e ripopolare il tubulo<sup>4</sup>. Capire queste fasi consente interventi diversi al momento giusto, evitando l'uso indiscriminato di farmaci e privilegiando strategie calibrate sulla biologia del paziente. La stessa biologia, però, spiega anche i rischi: se la riparazione resta accesa in modo anomalo o l'infiammazione non si spegne, possono innescarsi programmi di riparazione sbagliati. È così che il nostro gruppo ha collegato alcune forme di tumore renale, come il carcinoma papillare, a traiettorie di riparazione deviate dopo insufficienza renale acuta<sup>5</sup>. Anche questo è avanzamento che cura: prevenire il danno renale acuto con pratiche sicure in ospedale e sul territorio, gestirlo nelle sue fasi giuste, seguirne la convalescenza con indicatori "early-warning" e una sorveglianza ragionata significa non solo evitare l'evoluzione verso la malattia cronica, ma anche ridurre un rischio oncologico spesso sottovalutato. Per i bambini questo si traduce in ricoveri più brevi, meno recidive di danno, protocolli di follow-up che proteggono senza spaventare e un ritorno alla vita quotidiana più rapido e sereno.

## **Rigenerazione glomerulare e riparazione tubulare: nuove frontiere terapeutiche**

Sul fronte delle podocitopatie, la ricerca del Meyer ha reso visibile e misurabile una parte "invisibile" della sindrome nefrosica: l'autoimmunità contro le proteine dello "slit diaphragm", come nefrina, podocina o Kirrel1<sup>6</sup>. Per anni si è sospettato che il sistema immunitario fosse il motore di una quota di malattia, ma mancavano strumenti utilizzabili al letto del paziente. Oggi, grazie a saggi sierologici dedicati e a conferme tissutali in biopsia, è possibile riconoscere precocemente i casi autoimmuni, distinguere i casi genetiche, calibrare l'immunoterapia evitando immunosoppressioni non necessarie, monitorare la malattia in modo non invasivo, perché i titoli anticorpali aumentano in recidiva e si riducono in remissione, e stimare meglio il rischio di recidiva post-trapianto<sup>7,8</sup>. La realtà è eterogenea e dinamica: esistono bambini anti-nefrina positivi, bambini anti-nefrina-negativi ma anti-podocina positivi, più rari anti-Kirrel1 positivi, profili che si sovrappongono ed evolvono per epitope spreading<sup>6</sup>. La risposta non è un test unico, ma un pannello interpretato in relazione alla fase clinica e integrato con proteinuria, istologia e genetica<sup>8</sup>. È un modo di fare diagnosi che riflette la biologia e rende più intelligenti le scelte terapeutiche, con meno tentativi a vuoto e più possibilità di arrivare subito al trattamento giusto. Per le famiglie significa avere un linguaggio chiaro con cui leggere il decorso, e strumenti condivisi per decidere se e quando intervenire.

La genetica, in questo paesaggio, è la bussola che orienta senza forzare. Molte nefropatie pediatriche sono monogeniche e, quando il DNA parla chiaro, la cura cambia subito: si evitano immunosoppressioni prive di beneficio nelle forme strutturali, si programma una sorveglianza mirata per le complicanze attese, si pianifica il trapianto con maggiore consapevolezza, si considerano le implicazioni per il donatore familiare e si offre un counseling riproduttivo che aiuta davvero<sup>9</sup>. La genetica che cura, però, è quella che non si ferma davanti a una variante di significato incerto. Qui entra in gioco una piattaforma sviluppata dal nostro gruppo che permette di isolare progenitori renali dalle urine del paziente, espanderli in laboratorio e testare in quelle cellule se la proteina sospetta funziona o no<sup>10</sup>. È un ponte diretto tra genotipo e fenotipo che sblocca decisioni altrimenti appese, riduce il ricorso a procedure invasive e accorcia la strada dalla diagnosi alla terapia. Significa, in termini concreti, passare dall'incertezza a un piano condiviso e sostenibile, risparmiando tempo, energie e ansie alle famiglie. In parallelo, la disponibilità di modelli cellulari umani “derivati dal paziente” permette di valutare in anteprima la probabilità che un farmaco o una combinazione funzionino davvero, evitando percorsi terapeutici inutilmente lunghi.

## **Autoimmunità e genetica: capire i meccanismi per guidare le scelte**

Accanto alle podocitopatie, il centro è un riferimento per le malattie autoimmuni sistemiche che coinvolgono il rene, come le vasculiti ANCA-associate, l'IgG4-related disease e il lupus in età pediatrica<sup>11-13</sup>. Il lavoro clinico-scientifico ha permesso di strutturare percorsi più rapidi e mirati: diagnosi tempestive grazie all'integrazione di clinica, autoanticorpi, imaging e biopsia quando è davvero utile; terapie calibrate sull'immunobiologia del singolo, con uso ragionato di farmaci diretti alle cellule B e strategie di risparmio steroideo; prevenzione delle infezioni e piani vaccinali adeguati all'età e alla terapia in corso. A questa impostazione si affianca un'attenzione costante alla crescita, alla scuola, allo sport e alla qualità di vita, perché la cura non è solo risposta immunologica, ma anche restituzione di una quotidianità possibile. L'approccio non si limita a “spegnere il fuoco” della fase attiva, ma costruisce un terreno stabile per la remissione, riducendo il danno cumulativo e le tossicità a lungo termine. E quando i casi sono più rari o complessi, la rete europea ERKNet consente di condividere in tempi rapidi esperienze, protocolli e second opinion, garantendo qualità, coerenza e accesso equo anche a chi vive lontano dai grandi centri.

Una linea che intreccia fisiologia e prevenzione riguarda l'adattamento renale in gravidanza. Abbiamo dimostrato che gli

ormoni, in particolare gli estrogeni, regolano la riserva rigenerativa femminile e sostengono l'aumento di capacità filtrante necessario quando si filtra per due<sup>14</sup>. Se questo asse si inceppa, l'adattamento materno si disarticola, aumentano i rischi di preeclampsia e le ricadute sul neonato in termini di numero di nefroni e vulnerabilità nelle prime fasi di vita<sup>14</sup>. Portare queste conoscenze nella clinica significa disegnare percorsi di stratificazione del rischio, fare prevenzione mirata e proteggere indirettamente anche i reni dei bambini che nasceranno. È un esempio evidente di come una scoperta biologica possa cambiare non solo la cura di oggi, ma anche la salute di domani, con benefici che attraversano le generazioni e si traducono in un investimento reale sulla vita futura.

Tutto questo funziona perché esiste una filiera traslazionale vera. I dati di laboratorio vengono discussi sui casi reali in incontri regolari, la genetica entra negli algoritmi decisionali e non resta una voce in cartella, la biopsia non descrive soltanto la forma ma aiuta a capire che cosa sta succedendo, se è in corso un processo autoimmunitario, se la riparazione è attiva o se è bloccata. I pazienti e le famiglie non sono spettatori, ma parte attiva del percorso, con educazione terapeutica, strumenti di telemedicina, piani chiari per le urgenze e una transizione ordinata verso i servizi per adulti. L'appartenenza alla rete ERKNet rende più veloce l'accesso a competenze rare, protocolli condivisi, registri e studi clinici, e assicura che gli standard si aggiornino con il passo delle evidenze. Significa poter offrire al bambino di oggi sempre le migliori opportunità diagnostiche e terapeutiche, senza costringere le famiglie a viaggi impossibili per ogni decisione. Vuol dire anche creare una cultura comune fra professionisti, in cui la lingua della scienza e quella della cura quotidiana si parlano e si capiscono.

## **Dalle malattie sistemiche alla prevenzione in gravidanza: un rene che cambia nel tempo**

Guardando al futuro, le priorità restano tutte orientate a curare meglio i bambini. La prima è trasformare in terapia la biologia dei progenitori, stabilizzando la barriera glomerulare con approcci pro-rigenerativi sicuri e misurabili. La seconda è rendere routine gli algoritmi meccanicistici nelle podocitopatie, combinando autoanticorpi, genetica e clinica per decidere chi trattare, quando e con che intensità, evitando eccessi e ritardi. La terza è trattare il danno renale acuto come un sorvegliato speciale: prevenire il danno, gestirlo per fasi, monitorarne la convalescenza con indicatori sensibili ed evitare riparazioni deviate. La quarta è far crescere le piattaforme derivate dal paziente, dalle cellule da urina ai modelli tridimensionali, come banco di prova per farmaci e combinazioni con senso nella

persona reale, così da portare in clinica solo ciò che ha chance concreta di funzionare. La quinta è portare in corsia i segnali che arrivano dallo studio dell'adattamento in gravidanza, identificando biomarcatori utili a proteggere madri e figli e a programmare un follow-up neonatale più attento quando serve. Una sesta sfida, trasversale a tutte, riguarda la misurazione degli esiti che contano davvero per i bambini: non soltanto creatinina e proteinuria, ma scuola, sport, sonno, benessere della famiglia, ritorno alle abitudini. Sono questi i parametri che danno il senso del nostro lavoro e orientano i miglioramenti continui.

Se c'è un tratto comune a queste linee è la loro capacità di fare la differenza al letto del paziente. Il Meyer ha mostrato che il rene sa rigenerarsi e che possiamo aiutarlo; che un danno acuto può guarire bene se lo capiamo e lo accompagniamo; che nelle podocitopatie ci sono segnali d'organo che guidano decisioni più sagge; che la genetica, letta insieme alla biologia del paziente, diventa un alleato quotidiano; che le malattie autoimmuni sistemiche possono essere gestite con percorsi più rapidi, mirati e sostenibili. È ricerca d'avanguardia perché non si ferma all'idea, ma la porta fino all'azione, con un unico obiettivo che resta immutato in ogni stanza, dall'ambulatorio al laboratorio: curare meglio ogni bambino, oggi e domani.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2443-2456
- <sup>2</sup> Romagnani, P, Lasagni L, Remuzzi G. Renal progenitors: an evolutionary conserved strategy for kidney regeneration. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:137-146.
- <sup>3</sup> Lasagni L, Romagnani P. Glomerular epithelial stem cells: the good, the bad, and the ugly. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1612-1619.
- <sup>4</sup> Lazzeri E, Angelotti ML, Conte C, et al. Surviving acute organ failure: cell polyploidization and progenitor proliferation. *Trends Mol Med* 2019;25:366-381.
- <sup>5</sup> Peired AJ, Lazzeri E, Guzzi F, et al. From kidney injury to kidney cancer. *Kidney Int* 2021;100:55-66.
- <sup>6</sup> Raglanti V, Angelotti ML, De Chiara L, et al. Anti-slit antibodies against Podocin and Kirrel1 in pediatric and adult podocytopathies. *J Am Soc Nephrol* 2025;36:702-705.
- <sup>7</sup> Raglanti V, Angelotti ML, Cirillo L, et al. Anti-slit diaphragm antibodies on kidney biopsy identify pediatric patients with steroid-resistant nephrotic syndrome responsive to second-line immunosuppressants. *Kidney Int* 2024;106:1124-1134.
- <sup>8</sup> Raglanti V, Angelotti ML, De Chiara L, et al. Anti-nephrin, anti-podocin and anti-Kirrel1 antibodies: biological challenges and clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 2025;Aug 15:gfaf156. [Epub Ahead of Print].
- <sup>9</sup> Landini S, Mazzinghi B, Becherucci F, et al. Reverse phenotyping after whole-exome sequencing in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:89-100.
- <sup>10</sup> Lazzeri E, Ronconi E, Angelotti ML, et al. Human urine-derived renal

- progenitors for personalized modeling of genetic kidney disorders. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1961-1974.
- <sup>11</sup> Peyronel F, Urban ML, Vaglio A, et al. IgG4-related disease and other fibro-inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol* 2025;21:275-290.
- <sup>12</sup> Peyronel F, Rossi GM, Palazzini G, et al. Early-onset lupus nephritis. *Clin Kidney J* 2024;17:sfae212.10.
- <sup>13</sup> Brix SR, Berden A, Emmi G, et al. The Florence Working Group: an initiative for a collaborative effort to improve the classification and scoring systems in ANCA-GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2025;20:1623-1625.
- <sup>14</sup> Conte C, Angelotti ML, Mazzinghi B, et al. Estrogen-regulated renal progenitors determine pregnancy adaptation and preeclampsia. *Science* 2025;389:1016-1023.

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025



## Ricerca

# Un anno con nirsevimab: come in Toscana l'immunizzazione ha cambiato la storia dell'RSV

Chiara Azzari<sup>1</sup>, Francesco Nieddu<sup>1</sup>, Marta Verzieri<sup>2</sup>,  
Francesca Figlioli<sup>2</sup>, Marina Vignoli<sup>1</sup>, Silvia Ricci<sup>1</sup>, Federica  
Attaianese<sup>3</sup>, Giuseppe Indolfi<sup>3</sup>, Maria Moriondo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica ad Indirizzo Immunologico e Laboratorio di Immunologia e Microbiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Università di Firenze; <sup>2</sup> SOC Pronto Soccorso Pediatrico Regionale, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS; <sup>3</sup> Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Università di Firenze

## Sommario

*In Toscana, la prima campagna universale con nirsevimab ha protetto il 90% dei lattanti con una sola dose stagionale. Le ospedalizzazioni per RSV sono diminuite dell'82% e i ricoveri in terapia intensiva dell'85%, insieme a un forte calo degli accessi al pronto soccorso. Il modello toscano mostra che la prevenzione su larga scala dell'RSV è efficace e sostenibile.*

## Prima di nirsevimab: il peso causato dall'RSV

Fino alla stagione 2023-2024, il virus respiratorio sinciziale (RSV) rappresentava una delle principali cause di infezione respiratoria acuta nel lattante, soprattutto nei primi mesi di vita. In Italia, come nel resto d'Europa, l'RSV era responsabile della maggior parte delle bronchioliti e delle polmoniti virali nei bambini sotto l'anno di età. Ognistagione, tra novembre e marzo, i reparti pediatrici si riempivano di neonati con difficoltà respiratoria, saturazioni basse e necessità di ossigeno o ventilazione non invasiva. Le ospedalizzazioni annuali per bronchiolite da RSV nella fascia 0-12 mesi erano stimate tra 20 e 30 casi ogni 1.000 nati vivi, con picchi più elevati nei prematuri o nei bambini con cardiopatie o displasie broncopolmonari. Circa il 2-3% dei ricoverati richiedeva cure intensive.

L'impatto sull'assistenza pediatrica era enorme: saturazione dei reparti, rinvii di ricoveri programmati e una pressione costante sui pronto soccorso pediatrici. L'unica arma per la profilassi era rappresentata dal monoclonale palivizumab, ma il suo costo proibitivo e la necessità di somministrazioni mensili obbligava a limitare la profilassi a un numero molto esiguo di bambini a rischio. Nel 2023 è arrivato un cambio di paradigma: è stato reso disponibile nirsevimab, un anticorpo monoclonale a lunga emivita che, somministrato una sola volta, offre protezione passiva contro l'RSV per tutta la stagione epidemica. A differenza dei precedenti anticorpi monoclonali, nirsevimab è stato pensato non solo per i bambini ad alto rischio, ma per tutti i neonati e lattanti che affrontano la loro prima stagione RSV, con un'unica iniezione intramuscolare. Il costo estremamente più contenuto ha consentito di considerarlo come una possibile arma per la protezione di tutti i neonati

## La strategia toscana: un'immunizzazione universale e tempestiva

La Toscana è stata tra le prime. Infatti ha iniziato insieme ad altre regioni ad adottare, già dalla stagione 2024-2025, una strategia di immunizzazione universale contro l'RSV con nirsevimab.

L'obiettivo della campagna Toscana era offrire gratuitamente l'immunizzazione a tutti i bambini che avrebbero affrontato la loro prima stagione RSV, indipendentemente dal rischio individuale. In pratica, la regione ha reso disponibile nirsevimab a tutti i nati dal 1° aprile 2024 al 31 marzo 2025, e per il secondo anno di vita, alle stesse categorie a rischio che precedentemente avevano accesso a palivizumab.

Le somministrazioni sono iniziate a fine ottobre 2024, non appena il monoclonale è stato disponibile per la distribuzione in Italia; tutti i bambini nati tra aprile e ottobre sono stati immunizzati dal

loro pediatra di famiglia, mentre i bambini nati tra novembre e marzo 2025 sono stati immunizzati nelle neonatologie, preferibilmente in seconda giornata di vita. Il programma è stato coordinato a livello regionale, con la collaborazione di tutte le neonatologie ospedaliere, dei pediatri di libera scelta, e dei centri vaccinali per i bambini che ancora non avessero il proprio pediatra. L'obiettivo era chiaro: immunizzare in modo tempestivo ogni bambino prima dell'esposizione stagionale, garantendo la massima copertura senza ritardi.

### **Una copertura senza precedenti: il valore della rete**

Raggiungere un'adesione elevata in un programma nuovo e complesso come questo non era scontato.

Eppure, la Toscana ha ottenuto un risultato straordinario: quasi il 90% dei bambini eleggibili ha ricevuto nirsevimab nella stagione 2024-2025: una copertura tra le più alte a livello europeo.

Questo successo è il frutto di una collaborazione trasversale che ha coinvolto tutti gli attori del sistema sanitario pediatrico: i pediatri delle neonatologie, i pediatri di famiglia, le direzioni sanitarie e gli organismi regionali, e non ultimo certo il Laboratorio di Immunologia del Meyer, riferimento per la sorveglianza dell'infezione da RSV nei bambini, che ha monitorato in tempo reale l'andamento dell'epidemia e ha fornito i dati di efficacia di nirsevimab e di impatto della campagna di immunizzazione. La sinergia tra ospedale, territorio e governance sanitaria ha permesso di superare barriere organizzative e culturali, creando un modello virtuoso di prevenzione integrata.

### **I risultati: crollano ospedalizzazioni e accessi al pronto soccorso**

L'effetto dell'immunizzazione è stato immediato e dirompente. Durante la stagione 2024-2025, in Toscana si è registrata una complessiva riduzione del 82,2% delle ospedalizzazioni correlate a infezione da RSV rispetto alle stagioni precedenti. Bisogna considerare che dei 32 bambini che sono stati ospedalizzati al Meyer, oltre la metà non aveva ricevuto il nirsevimab.

Ancora più marcata è stata la riduzione dei ricoveri in terapia intensiva pediatrica (PICU), diminuiti di oltre l'85%.

Per quanto riguarda poi gli accessi al pronto soccorso, quelli per infezioni delle basse vie respiratorie dovute a qualunque agente patogeno (quindi indipendentemente dal risultato virologico) si è ridotto del 67,3%, e il numero degli accessi dovuti a infezione da RSV, confermata in laboratorio, si è ridotta del 97,5% (Figg. 1-2). Per la prima volta, i reparti pediatrici toscani hanno affrontato

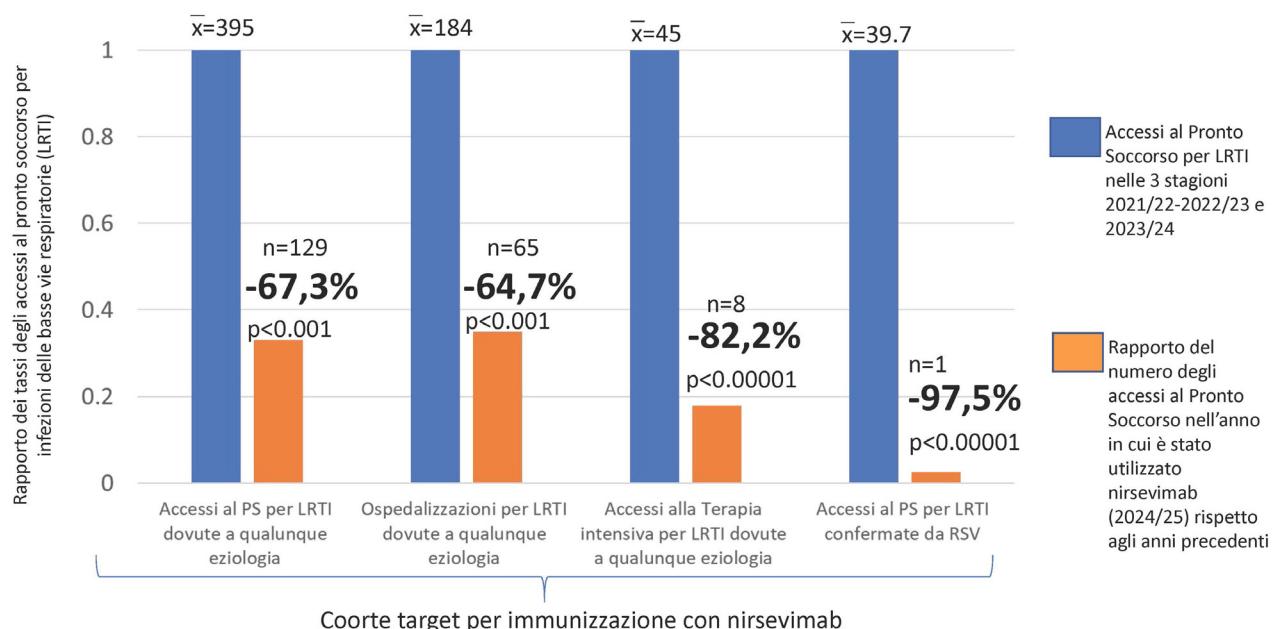
l'inverno senza il consueto sovraffollamento di lattanti con bronchiolite. L'impatto sulla gestione ospedaliera è stato evidente: meno ricoveri, meno ossigenoterapia, meno ventilazioni non invasive e più risorse disponibili per altre patologie pediatriche. Ma anche gli accessi al pronto soccorso per infezioni delle vie aeree superiori hanno registrato una significativa riduzione (-30% circa) e tra queste, come suggerito da altri studi europei, si è visto diminuire il numero di accessi per otite.

## Conclusioni: un modello vincente per l'Italia

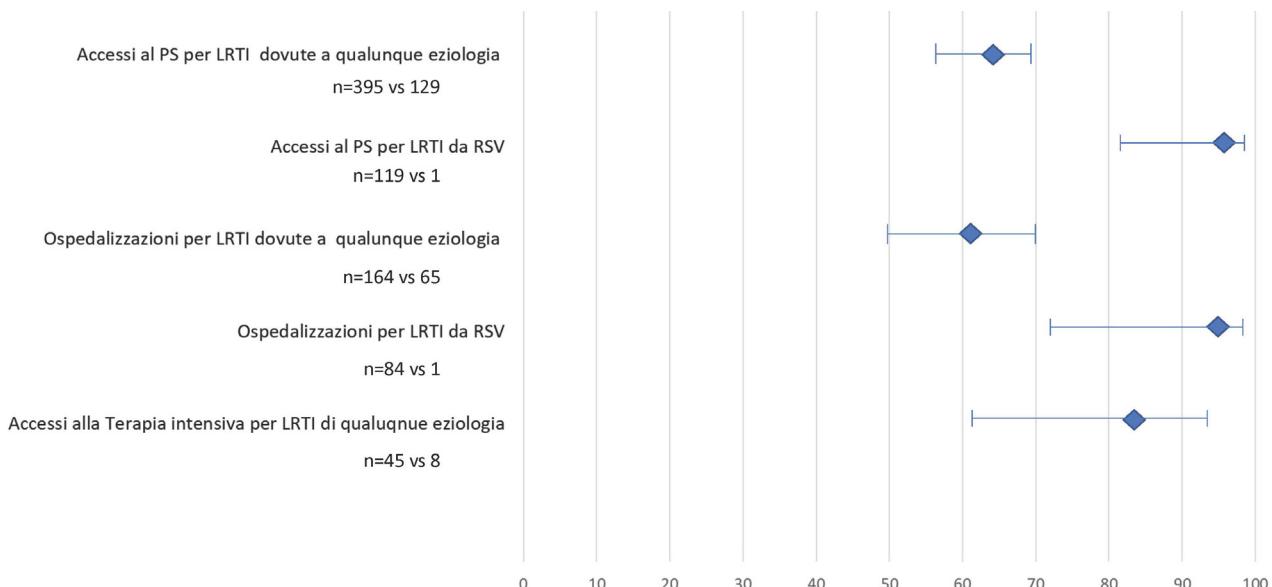
La campagna d'immunizzazione con nirsevimab ha rappresentato una svolta epocale nella prevenzione delle infezioni respiratorie infantili.

La Toscana ha dimostrato che un approccio organizzato, universale e fondato sulla collaborazione può cambiare in un solo anno il panorama epidemiologico dell'RSV.

È fondamentale, tuttavia, comunicare in modo corretto con le famiglie: non tutte le bronchioliti o le infezioni respiratorie basse (LRTI) scompariranno, perché non tutte sono causate da RSV. Virus come rinovirus, metapneumovirus e parainfluenzavirus



**Figura 1.** Impatto di nirsevimab sugli accessi al pronto soccorso per infezioni delle basse vie respiratorie e sulle ospedalizzazioni che ne sono derivate. In arancione la stagione 2024/25, in cui è stato utilizzato nirsevimab, in blu la media delle tre stagioni precedenti. Gli accessi delle stagioni precedenti sono mostrati come pari a 1, gli accessi della stagione 2024/25 sono mostrati come rapporto rispetto agli anni precedenti.



**Figura 2.** Paragone degli outcomes clinici durante la stagione RSV 2024/25 (in cui è stato utilizzato nirsevimab) e durante le stagioni precedenti. Le linee mostrano la percentuale di riduzione e l'intervallo di confidenza al 95%.

continueranno – seppure il loro impatto sia significativamente inferiore a quello di RSV – a circolare. Pertanto, la comparsa di una bronchiolite in un bambino immunizzato non rappresenta un fallimento dell'immunizzazione, ma può semplicemente rappresentare un'infezione dovuta a un altro agente virale.

Il successo toscano è stato così evidente che tutte le altre regioni italiane, per la stagione 2025-2026, hanno adottato la stessa strategia organizzativa: offerta gratuita e universale di nirsevimab a tutti i bambini nel primo anno di vita (da aprile a marzo), somministrazione in ottobre, prima della stagione epidemica.

Un programma che nasce da una visione condivisa e da un'efficiente rete pediatrica regionale, e che oggi è diventato un modello nazionale di sanità pubblica.

In un solo anno, la Toscana ha dimostrato che prevenire l'RSV su larga scala non solo è possibile, ma è il modo più efficace per proteggere i bambini più piccoli e rendere più sostenibile il sistema sanitario.

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025