Ministero della Salute
Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

RELAZIONE

Commissione di Valutazione sulla sussistenza dei requisiti di cui all'art. 13 - comma 3 del D.lgs.288/2003 s.m.i. per il riconoscimento del carattere scientifico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze

Firenze, 14 dicembre 2021

COMMISSIONE DI VALUTAZIONE.

In data 14 dicembre 2021, alle ore 10,45 la Commissione ministeriale, nominata con D.M. 10 novembre 2021, ha effettuato una site visit presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze, nell'ambito del procedimento per il riconoscimento del carattere scientifico della predetta struttura nella disciplina di "Pediatria".

La Commissione ministeriale di valutazione era costituita da:

- Prof. Alessandro Aiuti
- Prof.ssa Annamaria Staiano
- Dott.ssa Gabriella Paoli

Hanno pure partecipato ai lavori della Commissione i rappresentanti delle rispettive Istituzioni nelle seguenti persone:

- Dott. Giuseppe Ippolito, Direttore della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute;
- Dott.ssa Maria Novella Luciani, Direttore dell'Ufficio II della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, e Dott. Riccardo Di Stadio, in collegamento da remoto, funzionario giuridico dell'Ufficio II della predetta Direzione;
- Dott.ssa Elisa Nannicini e Dott.ssa Donatella Tanini, in rappresentanza della Regione Toscana;
- Dott. Stefano Signorini, in rappresentanza dell'INAIL.

Per l'Azienda erano presenti:

- Il Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze, Dott. Alberto Zanobini;
- Il Direttore Amministrativo, Dott. Tito Berti;
- Il Direttore Sanitario, Dott.ssa Francesca Bellini.

Alla site visit hanno partecipato anche responsabili di struttura dell'Azienda.

La site-visit si è quindi sviluppata secondo quattro fasi principali:

1) Esame e discussione preliminare dei documenti.
2) Seduta plenaria.
3) Ispezione ai laboratori ed alle strutture assistenziali dell'Istituto.
4) Incontro di sintesi riservato ai commissari e conclusioni.

1. Esame e discussione preliminare dei documenti

La Commissione, facendo seguito alle disposizioni ministeriali in materia, ha preso visione della relazione e degli allegati predisposti dall'Azienda, che sono risultati aderenti alla check-list ministeriale e redatti secondo una modalità che consente una lettura analitica degli aspetti organizzativo-gestionali, delle prestazioni clinico-assistenziali con particolare riferimento alle eccellenze erogate nonché dell'attività di ricerca preclinica e clinica dell'ultimo triennio.

La Commissione ha verificato i seguenti aspetti:

A. **Organizzazione generale**,
   - la tematicità dell'Istituto;
   - la struttura e l'organizzazione;
   - i beni, il personale e le altre risorse necessarie allo svolgimento delle attività istituzionali a disposizione dell'Istituto;
   - gli accreditamenti regionali;
   - la gestione della qualità.

B. **Dati macroeconomici** relativi al bilancio, alla produzione e ad altri finanziamenti.
C. **Attività assistenziale**, con particolare riguardo all'eccellenza.
D. **Attività di ricerca**, con particolare riguardo ai laboratori, ai principali prodotti scientifici, ed alle attività di formazione.

1.A Organizzazione generale

Dall'esame della documentazione prodotta dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer è emerso il seguente assetto organizzativo.

L'AOU Meyer è un'Azienda Ospedaliero Universitaria, avente autonoma personalità giuridica pubblica, di cui all'art. 2, commi 1 e 8, del D.Lgs. 517/1999. Il possesso di personalità giuridica di diritto pubblico da parte dell'AOU Meyer è documentabile attraverso i seguenti riferimenti normativi:

- Art. 31 L.R. 24 febbraio 2005 n. 40 : "le aziende sanitarie sono dotate di personalità giuridica pubblica e autonomia imprenditoriale…";
- Art. 33 c. 1 L.R. 40/2005: "Le aziende ospedaliero-universitarie, di cui all'Allegato A alla presente legge, sono organizzate secondo la disciplina di cui all'articolo 2 del D.Lgs. n. 517/1999.

Nell sopracitato Allegato A risulta inserita l'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer.".

L'Azienda è stata costituita in ottemperanza alla Legge Regionale n. 49 del 29 giugno 1994 avente ad oggetto "Norme per il riordino del servizio sanitario regionale" e ha la sua sede legale in Firenze, Viale Gaetano Pieraccini, numero 24.

Le sedi operative dell'Istituto, con le relative attività a vario titolo svolte, sono le seguenti:

- Sede operativa (legale, assistenza, ricerca e didattica): Viale Gaetano Pieraccini 24, 50139 Firenze (FI);
- Sede operativa (didattica): Meyer Health Campus, Via Cosimo Il Vecchio 26, 50139 Firenze FI.

La sede per cui si chiede il riconoscimento del carattere scientifico è Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze (FI).

La disciplina per cui si chiede il riconoscimento è "Pediatria".

La Commissione ha preso atto che con Delibera di Giunta n. 861 del 9 agosto 2021 la Regione Toscana ha espresso la coerenza con la programmazione sanitaria regionale della richiesta di riconoscimento del carattere scientifico presentata dall'AOU Meyer.

Le finalità istituzionali del Meyer sono la cura e il benessere dei bambini, un'assistenza clinica integrata con la didattica, la ricerca scientifica nonché l'erogazione delle attività formative necessarie al trasferimento delle competenze pediatriche a studenti, specializzandi e operatori pediatrici.
Il nuovo Atto Aziendale (delibera del Direttore Generale n. 54 del 01-02-2021) definisce il nuovo assetto organizzativo finalizzato a fornire la migliore risposta alle esigenze di assistenza, di didattica e di ricerca.

Le attività di cura sono gestite attraverso le seguenti articolazioni organizzative:

- Dipartimento ad attività Integrata (DAI)
    - Area Funzionale Omogenea (AFO)
    - Struttura Organizzativa Complessa (SOC) e Struttura Organizzativa Semplice Autonoma (SOSA)
    - Struttura Organizzativa Semplice Intra-SOC
    - Centro Specialistico
- Centro di Eccellenza
- Centro interaziendale per la ricerca e l'innovazione
- Incarico di programma
- Incarichi professionali a valenza organizzativa

Il Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) sviluppa al suo interno, attraverso le proprie articolazioni organizzative, in coerenza con le linee di indirizzo aziendali, la massima integrazione dei professionisti per la migliore erogazione delle prestazioni sanitarie direttamente rese nel presidio ospedaliero e di quelle gestite attraverso la rete pediatrica con le aziende sanitarie toscane.
L'AOU Meyer si avvale di un unico Dipartimento ad Attività Integrata denominato "*Dipartimento Specialistico Interdisciplinare*". La scelta di un unico dipartimento aziendale, si rileva nella documentazione, rimarca con forza la necessità di una gestione unitaria dell'attività sanitaria e consente una maggiore condivisione nell'utilizzo delle risorse sia strutturali che umane per quanto riguarda gli aspetti programmatici e organizzativi dell'assistenza, della formazione e della ricerca, nell'ottica di un miglior servizio al paziente.
Il Dipartimento Specialistico Interdisciplinare è organizzato in Aree Funzionali Omogenee (AFO) all'interno delle quali sono ricondotte le casistiche afferenti alle discipline di medicina, di chirurgia e dell'emergenza.
L'AFO, al suo interno, ricomprende Strutture Organizzative Complesse (SOC), Strutture Organizzative Semplici Autonome (SOSA) e Centri Specialistici, cui è demandata la gestione di casistica atta a garantire l'unitarietà dei percorsi clinico-assistenziali in coerenza con la programmazione della didattica e della ricerca.
Il Dipartimento mantiene una costante collaborazione con i Centri di Eccellenza, integrandosi con le specificità degli stessi al fine di contribuire a una univoca risposta assistenziale per i pazienti in carico sia alle strutture assistenziali del Dipartimento, sia alle strutture assistenziali dei Centri di Eccellenza.
Il Centro di Eccellenza rappresenta uno strumento innovativo dotato di autonomia scientifica e gestionale, assimilabile a quella dipartimentale, all'interno del quale sono ampiamente sviluppate competenze capaci di offrire risposte assistenziali al piccolo paziente con riferimento a patologie e percorsi clinici ad elevata complessità assistenziale, in ordine ai quali l'AOU Meyer ha costituito e consolidato standard di eccellenza.

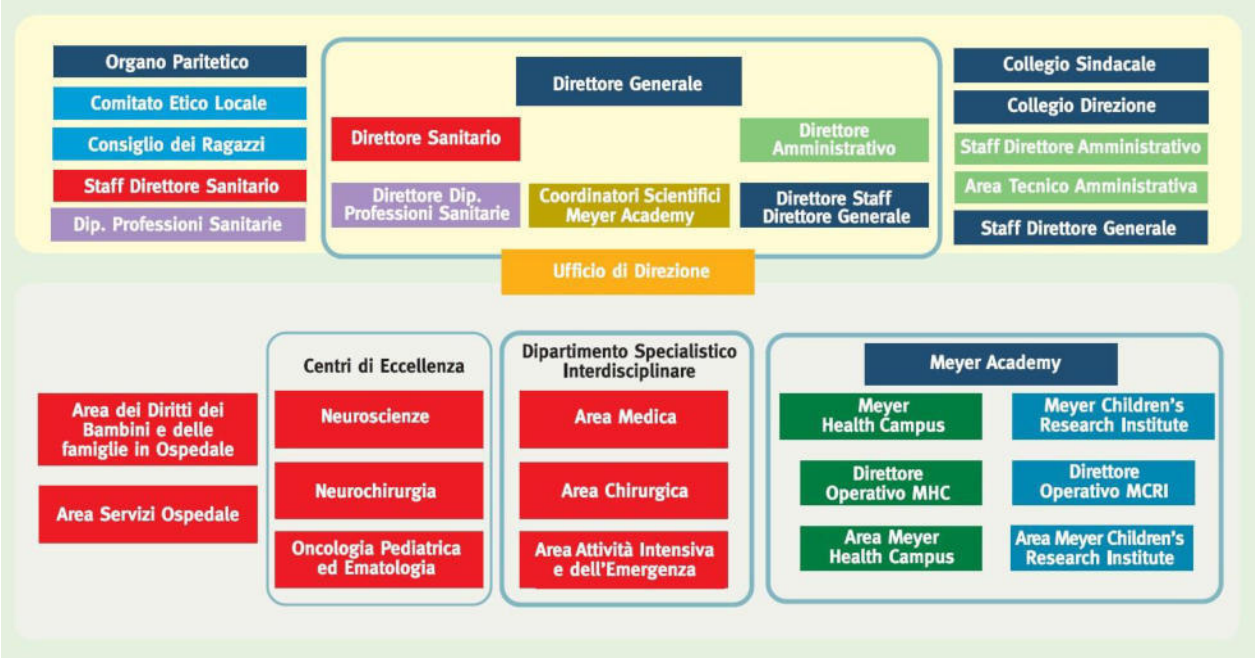
I Centri di Eccellenza presenti in Azienda sono i seguenti:

- Centro di Neuroscienze;
- Centro di Neurochirurgia;
- Centro di Oncologia Pediatrica ed Ematologia.

All'Area dei Servizi dell'Ospedale afferiscono le strutture di natura sanitaria, semplici o complesse, che garantiscono prestazioni ai piccoli pazienti in carico nei diversi setting assistenziali al Dipartimento, ai Centri di Eccellenza e in altri ospedali della rete o con accesso diretto su richiesta dei pediatri di libera scelta.
Le aree operative della Didattica e Formazione, nonché della Ricerca e Innovazione, sono consolidate e sviluppate d'intesa e sinergia con l'Ateneo Fiorentino anche nella dimensione accademica in considerazione della specifica natura che caratterizza l'azienda ospedaliero-universitaria.
Tali aree, ricomprese in un unico macro ambito organizzativo denominato Meyer Academy, sono il Meyer Health Campus (di seguito denominato Campus) e il Meyer Children's Research Institute.
I responsabili di dette aree rispondono direttamente al Direttore Generale che ne garantisce la reciproca integrazione assicurando altresì la necessaria sinergia con gli organi istituzionali dell'Ateneo Fiorentino.
Gli aspetti scientifici della didattica, della ricerca e dell'innovazione sono assicurati nelle due aree dai Coordinatori Scientifici.
Le attività esercitate dalle professioni sanitarie e le attività tecnico amministrative e professionali sono gestite attraverso le seguenti articolazioni organizzative:

- Dipartimento
    - Area
    - Struttura Organizzativa Complessa (SOC) e Struttura Organizzativa Semplice (SOS)
    - Unità Professionale (U)
    - Incarichi di funzione

Di seguito l'organigramma del Meyer:



L'AOU Meyer si sviluppa su 19.550 mq di superficie dedicata alle aree di assistenza e 2.470 mq di superficie dedicata alle aree di ricerca; ulteriori 300 mq di spazio sono resi disponibili alla ricerca

presso il Cubo 2 (tramite la collaborazione con l'Università degli Studi di Firenze) e il Cubo 3 (tramite un contratto di comodato d'uso con l'AOU Careggi).
L'Azienda è accreditata per 255 posti letto.

L'AOU Meyer è sede di formazione universitaria delle seguenti scuole:

- Pediatria
- Neuropsichiatria infantile
- Chirurgia pediatrica
- Nefrologia

Nella documentazione è presente l'elenco del personale, incluso quello universitario, con l'indicazione dei relativi contratti nonché di quello dedicato alle attività di ricerca.
L'elenco nominativo del personale dipendente, non dipendente, parasubordinato e libero professionale, con indicazione della qualifica, della U.O. di aggregazione e del tipo di rapporto di lavoro è presente nella documentazione.
Nella documentazione è presente l'elenco delle convenzioni con strutture di ricerca e Università che prevedono l'integrazione di personale presso l'Azienda.
L'AOU Meyer è accreditata dalla Regione Toscana; l'ultimo decreto di accreditamento è il n. 2409 del 20/02/2020 adottato dal Responsabile del Settore Qualità dei Servizi e Reti Cliniche della Regione Toscana. L'accreditamento istituzionale comprende tutte le strutture organizzative, le attività e le prestazioni erogate dall'ospedale per inpatients e outpatients. Per quanto riguarda l'autorizzazione, la Commissione ha preso atto, dall'esame del predetto decreto, che l'Azienda ha attestato di essere in possesso dei requisiti di esercizio all'attività sanitaria ai sensi del decreto del Presidente della Regione Toscana 17 novembre 2016 n.76/R, con il quale è stato adottato il Regolamento in materia di autorizzazione e accreditamento delle strutture sanitarie.

Nell'Azienda è operativo un servizio di controllo della qualità espletato dalla Struttura Semplice denominata "Qualità ed Accreditamento" e dalla funzione del "Clinical Risk Manager", entrambi in staff al Direttore Sanitario.
L'organizzazione della qualità e sicurezza si avvale anche del contributo di altri comitati e funzioni aziendali quali: il Servizio Prevenzione e Protezione, la Sorveglianza Sanitaria, l'Ufficio Comunicazione, il Comitato per le Infezioni Ospedaliere (Team AID), il Comitato per il Buon Uso del Sangue, il Comitato per la Formazione, il Clinical Trial Office, il Comitato Etico Locale, il Comitato Etico Pediatrico Regionale, il Comitato di Partecipazione.
Nella documentazione sono evidenziate le principali procedure assoggettate al controllo di qualità.
L'Azienda è in possesso della certificazione Joint Commission Internazional (JCI), con scadenza 18 dicembre 2023, a dimostrazione della qualità dei servizi erogati.
L'Azienda è stata, inoltre, autorizzata da AIFA nel 2019 alle attività di produzione di farmaci sperimentali.

1.B Dati macroeconomici

Il conto economico dell'Azienda nel periodo 2017-2020 evidenzia un incremento della produzione e un utile di esercizio per ciascun anno dal 2017 al 2019; mentre l'esercizio del 2020 evidenzia una perdita di € 467.441 imputabile, si rileva nella Relazione sulla gestione, alla pandemia da Covid-19, che ha influito sulla produzione e generato ulteriori costi.
Nelle tabelle seguenti sono indicate le principali voci del conto economico:

ANNO 2017

CONTO ECONOMICO	IMPORTI IN EURO
Valore della produzione	125.853.730
Costi della produzione	120.311.352
Differenza fra valore e costi della produzione	5.542.378
Proventi ed oneri finanziari	-389.856
Rettifiche di valore di attività finanziarie	-149.428
Proventi ed oneri straordinari	2.225.566
Risultato prima delle imposte	7.228.660
Imposte su reddito dell'esercizio	4.084.812
Utile (Perdita) dell'esercizio	3.143.848

ANNO 2018

CONTO ECONOMICO	IMPORTI IN EURO
Valore della produzione	131.060.878
Costi della produzione	128.218.665
Differenza fra valore e costi della produzione	2.842.213
Proventi ed oneri finanziari	-377.940
Rettifiche di valore di attività finanziarie	-116.327
Proventi ed oneri straordinari	1.959.079
Risultato prima delle imposte	4.307.026
Imposte su reddito dell'esercizio	4.305.951
Utile (Perdita) dell'esercizio	1.075

ANNO 2019

CONTO ECONOMICO	IMPORTI IN EURO
Valore della produzione	138.608.351
Costi della produzione	132.902.648
Differenza fra valore e costi della produzione	5.705.703
Proventi ed oneri finanziari	-430.941
Rettifiche di valore di attività finanziarie	-48.476
Proventi ed oneri straordinari	-838.932
Risultato prima delle imposte	4.387.354
Imposte su reddito dell'esercizio	4.328.021
Utile (Perdita) dell'esercizio	59.332

ANNO 2020

CONTO ECONOMICO	IMPORTI IN EURO
Valore della produzione	158.252.600
Costi della produzione	143.840.392
Differenza fra valore e costi della produzione	14.412.208
Proventi ed oneri finanziari	-389.858
Rettifiche di valore di attività finanziarie	-
Proventi ed oneri straordinari	-9.764.124
Risultato prima delle imposte	4.258.226
Imposte su reddito dell'esercizio	4.725.667
Utile (Perdita) dell'esercizio	-467.441

Di seguito Il bilancio sezionale della ricerca relativamente al periodo 2017-2020:

CONTO ECONOMICO	Anno 2017	Anno 2018	Anno 2019	Anno 2020
CONTRIBUTI DELLA RICERCA	**724.400**	**507.076**	**1.046.109**	**643.484**
Contributi c/esercizio da Ministero Salute				
per ricerca				
5 per mille				
Altri				
Contributi c/esercizio da Regione				
per ricerca				
Altri				
Contributi c/esercizio da Provincia e Comuni				
per ricerca				
Altri				
Contributi c/esercizio da altri enti pubblici				
per ricerca (Asl/Ao/IRCCS/Policlinici)				
CONTO ECONOMICO	**Anno 2017**	**Anno 2018**	**Anno 2019**	**Anno 2020**
Altri				
Contributi c/esercizio da privati	**724.400**	**507.076**	**1.046.109**	**643.484**
no profit per ricerca[4]	364.608	369.559	591.062	440.726
profit per ricerca				
Altri	359.792	137.517	455.047	202.758
Contributi c/esercizio da estero				
con specifica				
TOTALE CONTRIBUTI RICERCA (A)	**724.400**	**507.076**	**1.046.109**	**643.484**
COSTI DIRETTI DELLA RICERCA				
Acquisti di beni e servizi	**198.719**	**303.856**	**289.913**	**733.031**
materiale di consumo per attrezzature diagnostiche				
materiale di consumo per attrezzature scientifiche				

manutenzioni per attrezzature diagnostiche				
manutenzioni per attrezzature scientifiche				
noleggi per attrezzature diagnostiche				
noleggi per attrezzature scientifiche				
altro per ricerca	96.895	97.711	107.258	102.965
altro sanitari	101.823	206.145	182.655	630.066
altro non sanitari				
Personale sanitario	**1.371.405**	**1.092.746**	**1.134.669**	**1.184.998**
di ruolo dell'ente	230.189	227.439	224.219	219.812
di ruolo di altro ente				
a progetto				
co.co.co.				
collaborazioni occasionali				
CONTO ECONOMICO	**Anno 2017**	**Anno 2018**	**Anno 2019**	**Anno 2020**
altro (con specifica) personale universitario, borsiste e libero professionali	1.141.217	865.307	910.450	965.186
Personale amministrativo	60.259	65.651	68.249	68.499
con specifica				
Personale tecnico - professionale				
con specifica				
Godimento di beni di terzi				
attrezzature sanitarie e scientifiche				
altro (con specifica)				
Ammortamenti dei beni immateriali				
con specifica				
Ammortamenti beni materiali	**256.200**	**240.400**	**576.285**	**142.148**
attrezzature diagnostiche				
attrezzature scientifiche	256.200	240.400	576.285	142.148
Altro				
Oneri diversi di gestione				
con specifica				
Accantonamenti				

con specifica				
Variazioni rimanenze				
con specifica				
TOTALE COSTI DIRETTI RICERCA (B)	1.886.583	1.702.653	2.069.116	2.128.676
DIFFERENZA (A-B)	**-1.162.183**	**-1.195.577**	**-1.023.007**	**-1.485.192**
COSTI INDIRETTI DI GESTIONE				
con specifica	456.164	567.506	676.033	610.905
RISULTATO FINALE	**-1.618.347**	**-1.763.083**	**-1.699.040**	**-2.096.097**

1.C <u>Attività assistenziale</u>

L'attività assistenziale viene erogata dal Dipartimento Specialistico Interdisciplinare che comprende, al suo interno, un'area medica, un'area chirurgica e un'area dell'attività intensiva e dell'emergenza. I posti letto dell'ospedale, ordinari e diurni, sono complessivamente, al momento dell'istanza, 255; la tabella seguente evidenzia la distribuzione dei posti letto medi di ricovero ordinario e dell'indice di occupazione dei posti letto relativamente agli anni 2017, 2018, 2019 e 2020:

ANNI	INDICE DI OCCUPAZIONE	PL MEDI DI RICOVERO ORDINARIO
2017	89.41%	171
ANNI	**INDICE DI OCCUPAZIONE**	**PL MEDI DI RICOVERO ORDINARIO**
2018	87.76%	173
2019	88.94%	171
2020	75.77%	161

Relativamente ai dimessi da ricovero ordinario e diurno, la tabella seguente riassume i valori relativi al quadriennio 2017-2020:

ANNI	RICOVERI ORDINARI	RICOVERI DIURNI MEDICI	ACCESSI DIURNI MEDICI	RICOVERI DIURNI CHIRURGICI
2017	8.647	21.445	37.315	2.733
2018	9.025	19.747	34.781	2.994
2019	9.089	17.677	35.962	3.056
2020	6.866	11.887	27.376	1.434

Il numero dei dimessi pediatrici, quindi dei ricoveri oggetto di richiesta di riconoscimento, e le proporzioni sul totale dei dimessi sono di seguito riassunti:

ANNI	RICOVERI ORDINARI PEDIATRICI	% RICOVERI ORDINARI PEDIATRICI	RICOVERI DIURNI PEDIATRICI	% RICOVERI DIURNI PEDIATRICI
2017	8.449	97.7	22.385	92.6
2018	8.821	97.7	21.226	93.3
2019	8.883	97.7	19.521	94.2
2020	6.730	98.0	12.375	92.9

Il peso medio dei ricoveri ordinari, nel corso del quadriennio considerato, presenta i seguenti valori:

- Anno 2017 = 1.18
- Anno 2018 = 1.16
- Anno 2019 = 1.12
- Anno 2020 = 1.14

La tabella seguente mostra la distribuzione di frequenza dei primi 20 DRG trattati nel 2020 relativamente alla casistica pediatrica oggetto della richiesta di riconoscimento: questi DRG spiegano il 45,3% di tutta la casistica pediatrica trattata dall'Ospedale nel 2020. Nella stessa tabella sono evidenziate le posizioni degli stessi DRG negli anni 2019, 2018 e 2017.

R.	DRG	RO 2020	%	% cumul	Rango 2019	Rango 2018	Rango 2017
1	003-Craniotomia, età < 18 anni	368	5,4	5,4	1	1	1
2	410–Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	328	4,8	10,1	2	2	4
3	035-Altre malattie del sistema nervoso senza CC	285	4,2	14,3	3	3	5
4	026-Convulsioni e cefalea, età < 18 anni	265	3,9	18,1	4	4	3
5	220-Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età < 18 anni	228	3,3	21,5	5	5	6
6	422-Malattie di origine virale e febbre di origine sconosciuta, età < 18 anni	179	2,6	24,1	11	9	10
7	224-Interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza CC	178	2,6	26,7	9	10	8
8	184–Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età < 18 anni	123	1,8	28,5	12	14	15
9	098-Bronchite e asma, età < 18 anni	119	1,7	30,2	13	19	20

10	492-Chemioterapia associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta o con uso di alte dosi di agenti chemioterapici	119	1,7	31,9	7	12	14
11	340-Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età < 18 anni	112	1,6	33,6	6	7	7
12	167–Appendicectomia con diagnosi principale non complicata senza CC	103	1,5	35,1	15	57	71
13	012–Malattie degenerative del sistema nervoso	100	1,5	36,5	24	16	17
14	429-Disturbi organici e ritardo mentale	97	1,4	37,9	10	8	9
15	574-Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	93	1,4	39,3	61	13	13
16	075-Interventi maggiori sul torace	92	1,3	40,6	22	27	32
17	298-Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età < 18 anni	88	1,3	41,9	29	29	19
18	389-Neonati a termine con affezioni maggiori	80	1,2	43,1	26	30	37
19	055-Miscellanea di interventi su orecchio, naso, bocca e gola	77	1,1	44,2	17	55	109
20	091–Polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni	75	1,1	45,3	20	20	33

Di seguito la tabella che evidenzia l'attrazione extraregionale:

ANNI	ATTRAZIONE EXTRAREGIONALE RICOVERI ORDINARI	ATTRAZIONE EXTRAREGIONALE RICOVERI COMPLESSIVI
2017	26.7%	24.7%
2018	27.3%	25.2%
2019	26.7%	26.3%
2020	26.0%	22.2%

A seguire un elenco delle attrezzature di assistenza significative o innovative acquisite nel periodo 2017-2021:

TIPOLOGIA	NOME	ANNO DI ACQUISTO	CAMPI DI APPLICAZIONE RELATIVI A SPECIFICHE PATOLOGIE E RICERCHE
Monitor parametri vitali	Draeger Infinity	2007–21[5]	Acquisizioni continuative di sistema di monitoraggio parametri vitali prevalente nell'intero ospedale per monitoraggio singoli reparti, centrali di monitoraggio funzionalmente interscambiabili secondo necessità, possibilità di configurazione, proiezione, remotizzazione allarmi e tracce, possibilità registrazione remota, integrazione con sistema elettronico archiviazione dati clinici ("cartella")

Sistema EEG/VideoEEG	Micromed Brain Quick	2008–21[5]	Sistema di videoelettroencefalografia ad alta definizione con postazioni ambulatoriali (3), postazioni fisse su letti degenza (4) e postazioni portatili (2) per diagnostica neurologica
Sistema integrazione sale operatorie	Videomed Truelink	2017	Sistema integrazione video sale operatorie (videocomunicazione, videoregistrazione, videodidattica)
Next Generation Sequencing	Illumina NextSeq	2017	Sistema Next Generation Sequencing costituito da più unità (NextSeq 500-550; MySeq) per diagnostica e ricerca grazie al sequenziamento del genoma
Incubatrice da trasporto	Atom Transcapsule	2018	Incubatrice da trasporto con dotazione monitoraggio e supporto vitale con possibile collegamento al reparto ospedaliero, dotata di sistema adeguato a volo aereo (aereo, elicottero) oltre ad ambulanza
Microscopio operatorio	Storz Kinevo 900	2018	Sistema microscopico con visualizzazione robotica e strumento micro-ispezione per trattamento patologie oncologiche, vascolari e funzionali anche nel tronco encefalico ed alla base del cranio
Sistema per neuronavigazione	Medtronic STEALTHSTATION S8	2019	Il Sistema di neuronavigazione di ausilio per la localizzazione di strutture anatomiche in procedure aperte o percutanee; procedure quali resezioni tumorali craniche, biopsie craniche, posizionamento generale del catetere ventricolare (anche pediatrico), posizionamento dell'elettrodo di profondità, dell'elettrocatetere e della sonda in interventi DBS/deep Stimulation
Laser interstiziale sotto guida RM	Medtronic Visualase	2019	Sistema di ablazione laser guidata da RM. Laser utilizzato per necrotizzare o coagulare prevalentemente tessuti molli in varie procedure neurochirurgiche: neoplasie, sclerosi tuberosa, focus epilettogeni. Il sistema utilizza in modo complementare la piattaforma robotica di guida robotica cranica Stealth Autoguide ™ che permette allineamento dei piani chirurgici, visualizzazione continua in tempo reale, il feedback e il movimento assistito da robot
Ecografi portatili	Mindray M9	2019	Sistema di ecotomografi portatili di stessa marca e modello con sonde interscambiabili in modo da poter utilizzare in ogni specialistica stesse modalità di indagini imaging ed analoghe modalità di archiviazione in sistemi centralizzati
Tomografo RM	Philips ACHIEVA 1.5T DSTREAM	2020 (upd)	Diagnostica per immagini RM con particolare dotazione software digitale per neuroimaging/neuroscienze, RM funzionale, cardioRM

Colonna videoendoscopica	Storz	2020	Visualizzazione endoscopica ad alta risoluzione 2D e 3D patologie neurochirurgiche
Sistema per circolazione extracorporea	Livanova PLC-S5	2020	Sistema di circolazione extracorporea corredato di ossigenazione e scambiatore di calore (completo di sistema di backup integrale); cardiochirurgia ed assistenza in interventi cardiotoracici complessi
Sistema Core Lab	Roche Cobas 8000	2020	Sistema di analisi integrato ad alta processività per il laboratorio, con rapida capacità di processazione dei campioni, TAT (Turn Around Time) e STAT (Shorturn Around Time) clinicamente significativi
Analizzatore automatico	Fujirebio Lumipulse G1200	2020	Piattaforma analitica completamente automatizzata basata sulla chemioluminescenza per immunodosaggi in grado di effettuare test antigenici con alta produttività e rapidità. Determinante nella diagnostica SarsCov2, in a ancamento a metodi più classici quali estrazioni RNA, amplificazione PCR Real time avrà utilizzo anche in altri quadri patologici.
Elastosonografia epatica	Fibroscan	2020	Sistema di elastosonografia per patologie epatiche che permette diagnosi e caci e monitoraggio/follow-up pazienti
Ecografo	GE Voluson E10	2020	Ecografo di ultima generazione per imaging di alta qualità specificamente configurato per seguire ogni fase della gravidanza
Tomografo a coerenza ottica	Heidelberg Engineering Gmbh-Spectralis Oct	2020	Piattaforma tomografica multimodale a scansione laser confocale per imaging fondo oculare ad infrarosso ed imaging OCT ad alta risoluzione (visualizzazione del fondo oculare anche senza dilatazione); precisione al micron sia per la diagnostica retinica che per quella del glaucoma.
Ventilatori polmonari	Maquet, Hamilton , Vyaire, Draeger, Philips	2020	Ventilatori polmonari con modalità ventilatorie avanzate per supporto ventilatorio pazienti altamente complessi e con ampia variabilità volume ventilatorio (in dipendenza età, da volumi neonatali a volumi pediatrici); oltre 10 acquisiti nel 2020
Ecocardiografo	Philips EPIC 7	2021	Ecocardiografo di ultima generazione per indagini imaging cardiaco e fetale con sonde 2D e 3D per ampio spettro utilizzo

Spettrometri di massa-massa	AB Sciex	2021	Sistema spettrometro di massa SCIEX composto da apparecchiatura principale 5500/6500 e backup 3200/4000 dotato di campionatore automatico, HPLC, software di gestione ed acquisizione dati per le indagini diagnostiche su malattie metaboliche ereditarie e di fibrosi cistica, per la ricerca traslazionale e per lo sviluppo di nuovi marcatori diagnostici e di follow up terapeutici di malattie genetiche ereditarie anche in epoca neonatale
Analizzatori enzimi lisosomiali	Babies Seeker	2021	Analizzatore automatico per la misura quantitativa dell'attività degli enzimi lisosomiali per screening neonatale disturbi da accumulo lisosomiale
Tomografo computerizzato	GE Revolution CT	2021	Tomografo computerizzato ad alte prestazioni per indagini diagnostiche e ricerca

Di seguito sono riportati alcuni dei principali percorsi diagnostico terapeutico assistenziali operativi all'interno dell'Azienda:

PERCORSO ASSISTENZIALE	ANNO DI ATTIVAZIONE
PDTA paziente fibrosi cistica diagnosticata per screening neonatale	2017
PDTA del paziente con sindrome da intestino corto	2018
Malattia di Pompe – Screening Neonatale	2018
Gestione dei pazienti con Malaria	2019
La gestione della chetoacidosi diabetica	2019
Malattia reumatica	2019
Percorso multidisciplinare per la diagnosi, la terapia e il follow-up del bambino affetto da Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS)	2020
Gestione del paziente con Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) in Allergologia	2020
Gestione del paziente con disidratazione acuta isonatriemica	2020
Percorso multidisciplinare per la diagnosi, la terapia e il follow-up del bambino affetto da ALTE/BRUE	2020
Gestione delle infezioni delle vie urinarie	2020

Screening neonatale per l'atrofia muscolare spinale	2020
Gestione in pronto soccorso degli eventi acuti nei pazienti affetti da Sickle Cell Disease - anemia falciforme	2020
Antibiotico profilassi perioperatoria	2020
Gestione del paziente ustionato	2020
Prevenzione e gestione dei comportamenti suicidari in bambini e adolescenti	2020
Agitazione psicomotoria	2020
Raccomandazioni per l'utilizzo dei globuli rossi concentrati in pediatria	aggiornato 2020

L'Azienda ha, altresì, fornito un elenco dei percorsi assistenziali rivolti ad altre strutture ospedaliere, l'elenco delle procedure per la prevenzione e controllo delle infezioni ospedaliere, una selezione dei progetti formativi interni finalizzati all'assistenza; l'Azienda ha altresì evidenziato le iniziative adottate per assicurare ai pazienti i migliori risultati possibili in termini di salute.
Nella documentazione sono inoltre illustrati i trials clinici, i Registri di Malattia, un elenco delle principali convenzioni con altre strutture territoriali.
L'Azienda, si rileva nella documentazione, è Centro di Riferimento Regionale per le seguenti attività:

- Centro di coordinamento per la diagnosi e il trattamento di patologie neurochirurgiche insorte in età neonatale e pediatrica (DGRT 784/2004)
- Centro regionale per oncoematologia pediatrica (CROP) (Delibera n. 419 del 7 aprile 2015)
- Centro di coordinamento regionale per lo screening uditivo e centro sordità infantile (DGRT 365/2007)
- Centro regionale toscano di riferimento per la fibrosi cistica (DGRT 1018/2007 e PSR 2008-2010)
- Struttura di riferimento regionale per la nutrizione artificiale pediatrica (DGRT 618/2001)
- Centro regionale SIDS e di morte improvvisa e inattesa nel primo anno di vita (DGRT n. 1036/1999)
- Centro regionale di riferimento per il diabete dell'età evolutiva (DGRT n. 920/2011)
- Centro di riferimento regionale per le malattie metaboliche (DGRT n. 420/2018)
- Centro di screening neonatale esteso per Toscana e Umbria e presa in carico del neonato positivo al test neonatale (DGRT n. 909 del 06/08/2018 per il coordinamento del sistema di screening neonatale)
- Centro di coordinamento rete regionale pediatrica di terapia del dolore e cure palliative (Legge Regionale 38/2010 e PSR 2008/10)
- Centro di riferimento regionale emergenza-urgenza pediatrica
- Centro di riferimento regionale cura della spina bifida

- Centro di riferimento immunologia pediatrica
- Centro di coordinamento del trasporto neonatale dell'Area Vasta Centro e del Valdarno Superiore

Inoltre, l'AOU Meyer svolge la funzione di centro di coordinamento regionale per numerose malattie rare:

- Centro di coordinamento malattie rare per malattie renali e urogenitali (DGRT n. 121/2021)
- Centro di coordinamento malattie rare per epilessie rare e complesse (DGRT n. 121/2021)
- Centro di coordinamento malattie rare per anomalie craniofacciali e disturbi otorinolaringoiatrici (DGRT n. 121/2021)
- Centro di coordinamento malattie rare per malattie metaboliche ereditarie (DGRT n. 121/2021)
- Coordinatore sotto rete clinica malattie rare per malformazioni congenite e disabilità intellettiva (DGRT n. 121/2021)
- Coordinatore sotto rete clinica malattie rare per immunodeficienze pediatriche (DGRT n. 121/2021)
- Coordinatore sotto rete clinica malattie rare per malattie metaboliche (DGRT n. 121/2021)
- Coordinatore sotto rete clinica malattie rare per tumori pediatrici

L'Azienda gestisce inoltre diverse banche di materiale biologico.

1.D Attività di ricerca

Di seguito, si riportano le linee di ricerca attive presso l'Azienda nell'ambito della disciplina di pediatria:

1. Scienze pediatriche e perinatali
2. Malattie del sistema nervoso, neurogenetiche e neurometaboliche
3. Malattie immunomediate e malattie infettive
4. Approcci diagnostici, terapeutici e organizzativi innovativi, oncologia e malattie rare

Per ciascuna linea di ricerca sono descritti la relativa attività, gli obiettivi ed i risultati attesi.
Per il periodo 2017-2020, l'Azienda dichiara i seguenti valori di **Impact Factor:**

ANNO	N. ARTICOLI CON IF	IF GREZZO	IF NORMALIZZATO
2017	**201**	**824,846**	**622,3**
2018	**194**	**884,07**	**651,4**
2019	**259**	**1146,403**	**911,6**
2020	**303**	**1460,707**	**1024,2**

Totale 2018-2020	**756**	**3491,180**	**2587,2**

Nella documentazione sono descritti in dettaglio i Laboratori nei quali viene svolta l'attività di ricerca; le apparecchiature di ricerca significative o innovative utilizzate nei vari ambiti di attività; l'elenco dei progetti finanziati e attivi del periodo 2017-2021 suddivisi per fonte di finanziamento, anno ed entità.
Sono indicati, inoltre, i trial clinici farmacologici, i prodotti della ricerca traslazionale, gli articoli scientifici, con indicazione della rivista e dell'anno di pubblicazione, i progetti formativi interni finalizzati alla ricerca.
Nella documentazione sono indicate le banche di materiale biologico per attività di ricerca.
Per quanto riguarda gli aspetti organizzativi dell'attività di ricerca, nella documentazione si rileva che la stessa fa capo ad un macro ambito organizzativo denominato Meyer Academy, all'interno del quale sono presenti il Meyer Health Campus e il Meyer Children's Research Institute (MCRI); i responsabili di dette aree rispondono direttamente al Direttore Generale che ne garantisce la reciproca integrazione.
Il nuovo Statuto adottato dall'Azienda prevede, in relazione all'attività di ricerca, un Coordinatore scientifico e un Direttore Operativo del MCRI.
Il Direttore Operativo dell'Istituto assicura la gestione delle piattaforme di supporto alla ricerca ed all'innovazione ed in particolare la supervisione operativa delle seguenti dimensioni:

- Promozione, valorizzazione e gestione della ricerca;
- Ricerca clinica e study design;
- Innovazione, trasferimento tecnologico e partnership strategiche;
- Ricerca sulle malattie rare;
- Data analytics e informatica dedicata alla ricerca.

Il Coordinatore Scientifico per la Ricerca coordina la definizione delle linee di indirizzo scientifico dell'Istituto nonché i rapporti sinergici con l'Università degli Studi di Firenze per la dimensione scientifica accademica; definisce, in collaborazione con il Direttore Operativo, il Piano Strategico Triennale per la ricerca.
Il Coordinatore Scientifico è nominato dal Direttore Generale, di concerto con il Rettore, tra i Professori di seconda fascia in afferenza assistenziale presso l'Azienda e partecipa all'Ufficio di Direzione.
Il Coordinatore Scientifico presiede e coordina un "Comitato Scientifico Strategico" dell'Istituto e partecipa alla "Commissione Scientifica Internazionale".
Organismi dell'Istituto, relativamente all'attività di ricerca, sono:

- Il Comitato Scientifico Strategico (Strategic Scientific Committee), composto da 5 membri: il Coordinatore Scientifico con funzioni di Presidente ed altri 4 componenti, leader riconosciuti nella ricerca ed innovazione nell'Azienda, nominati dal Direttore Generale, di concerto con il Rettore, ed individuati tra il personale dirigente ed i professori universitari in afferenza assistenziale. Il Comitato Scientifico Strategico assicura la guida scientifica necessaria a tracciare le strategie del Meyer negli ambiti di competenza, assicurandone l'armonia con quelle assistenziali e della formazione.
- La Commissione Scientifica Internazionale (*International Advisory Board*), presieduta dal Direttore Generale e composta da direttori responsabili della gestione della ricerca e dell'innovazione in centri di eccellenza a livello mondiale o Direttori Generali o assimilati individuati sino ad un numero massimo di 5 e nominati dal Direttore Generale. La Commissione Scientifica Internazionale fornisce gli indirizzi di sviluppo ottimale per

assicurare che l'Istituto svolga le attività di competenza in linea con le migliori pratiche internazionali.

Le collaborazioni internazionali sono indicate nella seguente tabella:

ENTE/ORGANIZZAZIONE	OGGETTO	ATTI DI RIFERIMENTO
Boston Children's Hospital	Cooperazione pluriennale in aree di comune interesse, accordo attuativo ambito simulazione pediatrica	Delibera DG n. 126 del 22/12/2015; Delibera DG n. 742 del 31/12/2019
European Children's Hospitals Organisation (ECHO)	Rete ospedali pediatrici europei	Delibera DG n. 273 del 22/06/2017
EPTRI (European Pediatric Translational Research Infrastructure)	Accordo per la creazione di un Joint Research Unit	Delibera DG n. 375 del 06/08/2020
Hospital Sant Joan de Déu, Barcellona	Accordo quadro di collaborazione per le attività di assistenza, formazione, ricerca e innovazione in ambito pediatrico	Delibera DG n. 269 del 30/06/2016
University of Arizona	Accordo di collaborazione per lo sviluppo di una cooperazione pluriennale in aree di comune interesse nell'ambito dei settori clinici e scientifici della pneumologia	Delibera DG n. 372 del 30/11/2016

L'Azienda fa inoltre presente di far parte integrante di n.8 ERN.

2. Seduta plenaria

La site visit è iniziata con la seduta plenaria per la presentazione dell'Azienda.
Preliminarmente ha preso la parola l'Assessore alla sanità della Regione Toscana Simone Bezzini, che ha ringraziato i presenti per la valutazione del percorso avviato dalla Regione Toscana di inserire il Meyer, struttura di riferimento per tutto il territorio regionale per la pediatria, nel circuito degli IRCCS.
Ha preso poi la parola il Direttore Generale del Meyer, dott. Alberto Zanobini, che ha introdotto i lavori, illustrando con la proiezione di diapositive i principali aspetti strutturali, organizzativo-gestionali, assistenziali e scientifici dell'Azienda.
Il Direttore Generale ha evidenziato in primo luogo la mission dell'Azienda, consistente nel fornire cura e benessere ai bambini, esercitare assistenza clinica integrata con la didattica nonché ricerca scientifica, erogare le attività formative necessarie al trasferimento delle competenze pediatriche a

studenti, specializzandi e operatori pediatrici.
Ha quindi specificato che il Meyer è un' Azienda Ospedaliero Universitaria parte integrante del Servizio sanitario regionale, richiamando, a tal fine, il d.lgs. 517/1999, che disciplina i rapporti tra Servizio sanitario nazionale e Università, la legge regionale n. 40/2005 che disciplina il Servizio sanitario regionale e, per ultimo, la DGR n.73/2019 con cui è stato adottato il Piano Sanitario Integrato Regionale.
Ha poi evidenziato la storia del Meyer, fondato nel 1891, e il trasferimento nella nuova sede avvenuto nel 2007, le dimensioni strutturali (19.550 mq per assistenza, 2.470 mq per ricerca e ulteriori 300 mq nel Cubo n.2 e n.3).
Ha evidenziato l'incremento costante dell'attività assistenziale del Meyer avvenuto nel periodo 2007-2019, in termini di ricoveri, day hospital e prestazioni di specialistica ambulatoriale.
Il Dott. Zanobini ha poi presentato il progetto Meyer +, in forza del quale l'Ospedale avrà ulteriori spazi a disposizione per la cura e accoglienza (sono previsti un'area di accoglienza, un laboratorio per la produzione di farmaci chemioterapici antiblastici, una nuova sala operatoria con le caratteristiche che rispettano la normativa ISO 5), la didattica e la formazione, la salute e la prevenzione dove concentrare le attività ambulatoriali.
Ha poi sottolineato l'appartenenza del Meyer alla Associazione degli Ospedali Pediatrici Italiani e alla rete internazionale ECHO, che raggruppa istituti pediatrici europei, e come il Meyer abbia conseguito nel 2020 l'accreditamento Joint Commission Internazional (JCI) come Academic Medical Center; il contributo della Fondazione Meyer a supporto delle attività di ricerca dell'Ospedale.
Il dott. Zanobini ha presentato successivamente la struttura organizzativa dell'Ospedale Meyer, l'organizzazione della cura e dell'assistenza e quella della ricerca e della formazione.
Ha poi preso la parola il Direttore Amministrativo, dott. Tito Berti, che ha evidenziato l'incremento della produzione del 2019 rispetto al 2014, la composizione dei ricavi sanitari, l'andamento dei ricavi sanitari complessivi dal 2004 al 2021 (per il 2021 la proiezione è fino ad ottobre); i ricavi della produzione e i contributi regionali dal 2014 al 2021, il costo delle risorse umane dal 2014 al 2020, la composizione dei costi della produzione confrontando il 2019 rispetto al 2014, i costi per l'acquisto di beni, la situazione del personale al 30 novembre 2021 (1321 unità di personale dipendente del Meyer, n.27 unità di personale dell'UniFi in afferenza assistenziale, n.129 unità di personale con diverse tipologie di contratto, 274 unità di personale in formazione UniFi con attività assistenziale), il sistema di finanziamento regionale, i bilanci di esercizio 2019-2020 e, per ultimo, il conto economico del bilancio sezionale della ricerca dal 2017 al 2020, le cui perdite sono coperte dal bilancio complessivo aziendale.
Ha preso poi la parola il Direttore Sanitario., dott.ssa Francesca Bellini, che ha illustrato alcuni dati assistenziali in termini di ricovero (dal 2017 al 2020), prestazioni ambulatoriali, day hospital, accessi al pronto soccorso (dal 2017 al 2020), degenza media, l'attività assistenziale del Dipartimento Specialistico Interdisciplinare (anno 2019), l'attività dei Centri di eccellenza per l'anno 2019, la capacità di attrazione.
Successivamente ha preso la parola il dott. Massimo Resti, Direttore del Dipartimento Specialistico Interdisciplinare, che ha illustrato la Rete Pediatrica della Regione Toscana e il ruolo del Meyer, i progetti finanziati dalla Regione Toscana che coinvolgono la Rete Pediatrica (NETVAC e COVASAKI).
Ha preso poi la parola il Dott. Mirco Gregorini, Direttore del Dipartimento delle Professioni Sanitarie, che ha evidenziato il coinvolgimento delle professioni sanitarie nelle attività di ricerca e innovazione.
Ha quindi preso la parola nuovamente il Direttore Sanitario Francesca Bellini che ha evidenziato la capacità di inserirsi in rete del Meyer, gli accreditamenti del Meyer e le strategie future del Meyer per le attività assistenziali, che prevedono anche accordi con altre strutture sanitarie.
La dott.ssa Kathleen McGreevy ha illustrato l'organizzazione del Meyer Children's Research Institute, l'Impact Factor relativo alla produzione scientifica negli anni dal 2017 al 2020, che ha visto un sostanziale incremento, la buona performance conseguita dalla partecipazione del Meyer ai

bandi competitivi, l'andamento dei trials clinici nel periodo 2017-2020, il numero dei brevetti del Meyer, le collaborazioni istituzionali per le attività di ricerca, alcuni progetti strategici quali l'istituzione di una Unità di Fase 1 nell'ambito della oncoematologia e l'avvio di una ulteriore Fase 1 di Neuroscienze, il percorso avviato per la digitalizzazione dei dati, la biobanca del Meyer, le linee di ricerca.
Ha preso poi la parola il prof. Renzo Guerrini, Coordinatore Scientifico per la ricerca, che ha illustrato alcuni grandi finanziamenti europei al Meyer nell'ambito della nefrologia, della epatologia pediatrica, il progetto Desire, la dotazione del Meyer in termini di apparecchiature ad alta tecnologia, le aree di rilievo della ricerca in specifici ambiti e network, il coordinamento da parte del Meyer del Registro Italiano per l'infezione da HIV in pediatria e del Registro Italiano dell'Istiocitosi, la partecipazione del Meyer alla stesura delle linee guida nazionali per il trattamento di alcune patologie in età pediatrica.
Il dott. Marco Curradi, infine, ha illustrato la cartella pediatrica elettronica.

3. Ispezione ai laboratori ed alle strutture assistenziali dell'Azienda

La visita è iniziata alle ore 12:30. Come prima tappa, la Commissione ha raggiunto le strutture "Cubo 3" e "Cubo 2", situate in viale Pieraccini, in un'area di immediata vicinanza all'Ospedale. All'interno di queste strutture sono presenti 300 mq di spazio di laboratorio resi disponibili anche alle attività di ricerca - condotta da personale dipendente dell'AOU Meyer e da personale universitario convenzionato - attraverso un contratto di comodato d'uso con l'AOU Careggi (Cubo 3) e la collaborazione con l'Università degli Studi di Firenze (Cubo 2).

Laboratorio di Neurogenetica
La visita ha avuto inizio con il Laboratorio di Neurogenetica. La responsabile, Dr.ssa Elena Parrini, ha illustrato le principali attività condotte. Il laboratorio si occupa di definire le cause genetiche di un ampio spettro di disturbi neurologici, con particolare riguardo alle epilessie, disturbi del movimento, malformazioni dello sviluppo cerebrale e sindromi neurogenetiche complesse. In particolare, il laboratorio effettua la ricerca di mutazioni, mediante sequenziamento Sanger o sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing), in geni coinvolti in queste patologie.
Gli interessi di ricerca del Laboratorio di Neurogenetica riguardano prevalentemente la genetica delle malformazioni della corteccia cerebrale e delle sindromi epilettiche che rappresentano rilevanti campi di interesse clinico dell'AOU Meyer e della Clinica di Neurologia Pediatrica. Presso il Laboratorio di Neurogenetica vengono sviluppate ricerche nel settore della genetica dei disturbi della migrazione neuronale e delle epilessie effettuando analisi genetico-molecolari che seguono la formulazione di un'ipotesi basata sull'osservazione clinica. Le analisi genetiche svolte assumono una rilevanza particolare, in quanto non esistono attualmente centri specializzati per i disturbi della migrazione neuronale.
La Dr.ssa Parrini ha evidenziato, inoltre, che il laboratorio effettua ricerche nella genetica dell'epilessia studiando diversi geni implicati in sindromi epilettiche anche grazie alla collaborazione fornita da diversi centri italiani e da società scientifiche coinvolte nello studio delle epilessie, in particolare la Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile e la Lega Italiana Contro l'Epilessia. In particolare, grazie a progetti di ricerca riguardanti la Genetica dell'Epilessia e delle Malformazioni Cerebrali, sono state sviluppate le metodiche di analisi molecolare di nuova generazione (Next Generation Sequencing) attualmente utilizzate per lo studio di pannelli di geni e di sequenziamento esomico.

Laboratorio di Neurobiologia

La visita è proseguita con il Laboratorio di Neurobiologia. Il Prof. Renzo Guerrini, Direttore del Centro di Eccellenza di Neuroscienze, insieme al Responsabile del laboratorio, Dr. Valerio Conti, ne ha illustrato le principali attività. Il laboratorio si occupa dell'identificazione e della caratterizzazione funzionale delle cause genetiche di nuove sindromi del neurosviluppo associate a malformazioni cerebrali, epilessia, deficit cognitivo e autismo. Un'area di interesse prioritario dell'attività del laboratorio è costituita dall'ampio spettro di sindromi dovute a disregolazione della via di segnale PI3K/AKT/mTOR. Questa via di segnale gioca un ruolo di primaria importanza nello sviluppo cerebrale, regolando diversi processi tra cui sintesi proteica, angiogenesi, proliferazione e sopravvivenza cellulare e organizzazione sinaptica. I principali disturbi del neurosviluppo studiati dal laboratorio di Neurobiologia sono la displasia corticale focale (FCD), l'emimegalencefalia e la megalencefalia, isolate o sindromiche, associate con deficit cognitivo, epilessia, e autismo.

Il Dr. Conti ha descritto poi come le tecniche di analisi per l'identificazione delle mutazioni causative prevedano approcci di sequenziamento parallelo massivo di nuova generazione di pannelli di geni candidati, sequenziamento parallelo massivo di nuova generazione ad alta copertura e sequenziamento Sanger, spesso eseguite su tessuto cerebrale, seguite da tecniche sperimentali di laboratorio utili a dimostrare il ruolo patogenetico di mutazioni genetiche e della caratterizzazione dei meccanismi patofisiologici che determinano le malattie o le malformazioni oggetto di studio. Il laboratorio esegue studi di Western Blot, transfezione di linee cellulari, espressione genica, elettroporazione in utero - iRNA, microscopia, ed elettrofisiologia cellulare.

Il Dr. Conti colloca infine l'attività di ricerca del Laboratorio di Neurobiologia all'interno del Centro di Eccellenza di Neuroscienze, in stretta collaborazione con il Laboratorio di Neurogenetica dell'AOU Meyer e con i diversi centri nazionali e internazionali.

Laboratorio di Ricerca di Oncoematologia Pediatrica

La Commissione si è spostata successivamente al piano inferiore della struttura per visitare il Laboratorio di Oncologia e Ematologia Pediatrica. Il Direttore del Centro di Eccellenza di Oncoematologia Pediatrica, Dr. Claudio Favre, ha presentato le diverse sezioni e i relativi responsabili: la Dr.ssa Maura Calvani (Oncoematologia Generale), il Dr. Iacopo Sardi (Neuro-oncologia), la Dr.ssa Elena Sieni (Istiocitosi) e la Prof.ssa Eleonora Gambineri (Immunologia Oncoematologica).

La Dr.ssa Maura Calvani ha illustrato per prima l'attività della Sezione di Oncoematologia Generale riguardante sia ricerca di base pre-clinica che traslazionale. Il laboratorio si occupa di tematiche di ricerca di base cercando di sviscerare i meccanismi e le caratteristiche molecolari e biochimiche dei vari tumori pediatrici per eventuali sviluppi di nuovi farmaci. Nel laboratorio si svolgono studi *in vitro* ed *in vivo* con l'utilizzo delle più moderne tecniche di biologia molecolare e genetica.

La Dr.ssa Calvani ha declinato nello specifico gli studi scientifici in cui il laboratorio è attivamente coinvolto, quali gli studi di bioenergetica e funzionalità mitocondriale in risposta a segnali di stress cellulare in modelli *in vitro* ed in vivo correlati ad alterato metabolismo di cellule neoplastiche di tumori solidi pediatrici (sarcoma di Ewing, osteosarcoma e neuroblastoma), studi nei quali rientra l'analisi dello stato redox della cellula tumorale e la possibile interferenza con i farmaci chemioterapici, gli studi di nuovi approcci molecolari e farmacologici per la funzionalità di modelli CAR-T nei tumori solidi, lo studio di nuovi marker tumorali di prognosi che possano individuare la stadiazione della malattia in modo da garantire la specificità e la potenza della terapia, e lo studio per l'ottenimento di linfociti citotossici contro specifici epitopi esposti da proteine over-espresse in determinati tumori come, ad esempio, il Sarcoma di Ewing. In particolare, quest'ultimo studio si preoccupa di attivare geneticamente le cellule immunitarie contro il recettore Beta 3 adrenergico.

Successivamente, il Dr. Iacopo Sardi ha provveduto a descrivere le linee di ricerca di cui si occupa la

Sezione di Neuro-oncologia: lo studio della chemioresistenza a livello di barriera emato-encefalica nella cura dei tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC), lo studio della chemioresistenza intrinseca dei tumori "poor-responder" del SNC, e la caratterizzazione genetica e molecolare dei tumori neuro oncologici dell'età pediatrica per un eventuale target therapy.
La Dr.ssa Elena Sieni ha descritto le attività della Sezione Istiocitosi come sede del Coordinamento nazionale dell'Associazione Italiana di Oncoematologia Pediatrica (AIEOP) e che prevedono la centralizzazione da tutta Italia dei campioni ematici e tissutali dei pazienti con sospetta HLH (linfoistiocitosi emofagocitica) e con ICL (istiocitosi a cellule di Langerhans). Oltre che eseguire la conferma della diagnosi attraverso l'analisi funzionale e genetica (sia nel paziente che nei componenti dell'albero genealogico), vengono studiate le correlazioni genotipo-fenotipo ed il ruolo delle mutazioni monoalleliche nei geni FHL (linfoistiocitosi emofagocitica familiare).
La descrizione delle attività del Laboratorio di Oncologia ed Ematologia Pediatrica si è conclusa con l'illustrazione da parte della Responsabile, Prof.ssa Eleonora Gambineri, della Sezione Immunologia Oncoematologica. Questa sezione si occupa di dimostrare come certe patologie ematologiche ed oncologiche di insorgenza in età pediatrica siano causate da alterazioni congenite e/o multifattoriali del sistema immunitario. Il progetto principale in corso è incentrato sullo studio delle citopenie pediatriche, in particolare quelle autoimmuni, per caratterizzare indicatori immunologici ed eventuali biomarkers che possano velocizzare la diagnosi e di conseguenza modulare al meglio l'approccio terapeutico. Un altro importante interesse è lo studio dei linfomi pediatrici per determinare se in taluni casi la loro insorgenza possa essere solo una prima manifestazione di malattie ad eziopatogenesi immunologica. Oltre a questo, si intende esplorare a fondo l'immunoricostituzione post-trapianto.

Laboratorio di Nefrologia
La visita dei laboratori al Cubo si è conclusa con la presentazione del Laboratorio di Nefrologia. La Prof.ssa Paola Romagnani, Direttore della SOC Nefrologia e Dialisi, ha spiegato che la struttura svolge funzioni di assistenza, ricerca e didattica, garantendo il più alto livello di qualità delle presentazioni professionali volte alla soddisfazione dei bisogni di salute del paziente e della sua famiglia, in accordo con le linee guida più aggiornate e con un appropriato uso delle risorse.

Il Laboratorio di Nefrologia opera in questo contesto più ampio. Dispone delle più avanzate tecnologie di imaging, microscopia confocale e multifotone di uso esclusivo, e microscopia a super-risoluzione in collaborazione con altri gruppi del Centro di Eccellenza del Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche dell'Università degli Studi di Firenze ai quali fornisce il know-how per il loro utilizzo. Dispone inoltre di una stazione di single cell RNA seq di uso esclusivo ma a disposizione di tutti i colleghi che ne facciano richiesta. Le linee di ricerca più importanti sono le malattie renali e la rigenerazione renale, la risposta tubulare alla lesione, la genetica delle malattie renali, e il cancro ai reni.
La Commissione fa quindi ritorno alla sede principale dell'AOU Meyer per proseguire la visita con il reparto di Nefrologia e Dialisi.

SOC Nefrologia e Dialisi
La Prof.ssa Romagnani, Direttore della SOC, ha illustrato come i servizi del laboratorio presentati in precedenza sono messi a disposizione dei pazienti.
La SOC Nefrologia offre un'assistenza specialistica ai pazienti in età pediatrica affetti da glomerulopatie acute e croniche, sindrome nefrosica, tubulopatie, uropatie malformative, patologie renali cistiche e ciliopatie, microangiopatie trombotiche, malattie rare di interesse nefrologico, garantendo una valutazione diagnostica e l'impostazione di regimi terapeutici conformi alle norme

della evidence based medicine e che tengano conto degli aspetti medici, sociali, educativi e riabilitativi del paziente. Segue inoltre pazienti che necessitano di emodialisi e dialisi peritoneale con anche servizio web di dialisi domiciliare e pazienti trapiantati di rene. La struttura è membro della rete europea ERN (European Reference Network) per le malattie renali rare ERKNet per la gestione multidisciplinare integrata dei pazienti affetti da nefropatie rare o complesse. Partecipa inoltre, in tale contesto, al coordinamento dei gruppi di studio per la redazione di linee guida aggiornate, la revisione della classificazione delle malattie renali, la redazione dei registri di patologia e l'organizzazione della rete di assistenza specialistica multidisciplinare europea.
La Prof.ssa Romagnani ha proceduto poi ad illustrare le funzionalità della struttura che garantiscono l'accesso ai servizi di diagnosi genetica per numerose patologie nefrologiche. Lo stretto collegamento con il Laboratorio di Nefrologia ha portato a sviluppare una innovativa strategia di medicina personalizzata, unica in Europa, grazie alla brevettazione di un metodo per la coltura di progenitori renali da urine di pazienti affetti da nefropatie che integra la diagnostica genetica mediante sequenziamento esomico con lo studio funzionale delle varianti geniche di significato sconosciuto mediante differenziazione in vitro dei progenitori renali nella cellula affetta dalla malattia. Utilizzando queste tecnologie innovative è stato messo a punto un workflow di diagnostica personalizzata che è applicabile a tutte le nefropatie pediatriche e dell'adulto. Grazie a due finanziamenti competitivi della regione Toscana, questo workflow è stato esteso a tutta la regione e permette di fornire i più alti standard diagnostici ai pazienti che vengono inviati al Meyer dalle nefrologie periferiche, sia pediatriche che dell'adulto, sulla base di una serie di criteri clinici predeterminati minimizzando i costi per il sistema sanitario. L'applicazione di questo workflow consente di raggiungere un tasso diagnostico del 70% che è il più alto riportato in letteratura per le malattie renali e la Commissione Europea ne ha recentemente finanziato l'implementazione ed estensione ad altri paesi europei mediante il bando EraPerMed dedicato alla Medicina Personalizzata.
Tra le altre linee di ricerca clinica presentate, la Prof.ssa Romagnani ha evidenziato quelle che fanno capo alla intraSOC di malattie renali immunomediate che gestisce il registro europeo delle vasculiti. Nel campo delle vasculiti ANCA-associate, sono in corso progetti che mirano a valutare outcomes in particolari sottogruppi di pazienti anche con studi multicentrici internazionali. Il reparto è noto a livello internazionale anche per la cura di di molte sindromi monogeniche con impronta interferonica e come l'istiocitosi di Erdheim-Chester, per la quale è in corso un'analisi multicentrica sull'outcome renale.

Centro di Eccellenza di Neurochirurgia
La visita è proseguita al secondo piano dell'ospedale dove è situato il reparto del Centro di Eccellenza di Neurochirurgia (Direttore: Dr. Lorenzo Genitori) che include al suo interno le seguenti strutture: la SOC Neurochirurgia, con Responsabile Dr. Lorenzo Genitori, la SOC Neurochirurgia Funzionale e dell'Epilessia, con Responsabile Prof. Flavio Giordano, la SOC Neuroanestesia e Neurorianimazione, con Responsabile Dr. Leonardo Bussolin, la SOC di ORL, con Responsabile Dr. Franco Trabalzini e la SOC Chirurgia Maxillo Facciale, con Responsabile Dr. Giuseppe Spinelli.
Il Centro di Eccellenza di Neurochirurgia è centro di riferimento e coordinamento regionale per la diagnosi e il trattamento delle patologie neurochirurgiche insorte in età neonatale e pediatrica ed è membro di ERN CRANIO.
Tra le attività neurochirurgiche, svolte in sale operatorie dedicate con attività programmata e di urgenza, il Dr. Genitori ha evidenziato quelle riguardanti il trattamento di craniostenosi, tumori cerebrali sopra e sotto tentoriali, idrocefalo, disrafismi spinali, traumatologia cranica e vertebrale, malformazioni congenite ed acquisite, sia ossee che relative a strutture nervose. Il Centro si occupa inoltre del trattamento neurochirurgico delle neoplasie cerebrali e midollari, per le quali si avvale della collaborazione della Neuroradiologia per la Diagnostica e dell'Oncologia Pediatrica per il

consolidamento dei risultati ottenuti e per le terapie complementari. Il Centro è inserito nel circuito specialistico di formazione delle Università degli Studi di Firenze, Ferrara e Palermo.
Al Centro afferisce la Struttura Complessa di neurochirurgia funzionale dell'epilessia. Il Responsabile, Prof. Flavio Giordano ha provveduto a descrivere le attività riguardanti specificatamente il trattamento chirurgico dei disturbi del movimento e psichiatrici, del dolore e dell'epilessia, e della neuromodulazione, svolte in collaborazione con la Clinica di Neurologia Pediatrica dell'AOU Meyer, e quelle offerte dal Centro Regionale Spina Bifida e Idrocefalo, che assiste i pazienti con difetti del tubo neurale (DTN) dalla vita fetale all'età adulta nell'ambito del transitional care.
Ha concluso la presentazione la Dr.ssa Barbara Spacca, illustrando le attività del Centro finalizzate a sviluppare ed implementare tecniche mini-invasive per la diagnosi e per il trattamento chirurgico basate su tecnologie avanzate (in particolare le tecniche di termoablazione e approcci mininvasivi neuroendoscopici, tecniche di monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio (IOM), robotica stereotassica e neuroimaging multimodale avanzato) e, infine, le principali attività di ricerca, tra cui lo sviluppo di tecnologie 3D per la pratica clinica e chirurgica, il trattamento dei disrafismi spinali complessi, la chirurgia endoscopica delle cisti aracnoidee della fossa cranica media, l'analisi biomolecolare delle lesioni cerebrali (SEGA, displasie) associate alla sclerosi tuberosa (TSC), in collaborazione con l'University of Amsterdam, le caratteristiche genetiche e biomolecolari dei tumori infantili del sistema nervoso centrale in collaborazione con il CBTTC (Children Brain Tumors Tissue Consortium), il registro nazionale dei difetti del tubo neurale (DTN), in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, le linee guida internazionali per il trattamento dei difetti del tubo neurale (mielomeningocele) e idrocefalo nei paesi in via di sviluppo nell'ambito del progetto Global Neurosurgery (Boston Children's Hospital), e l'applicazione di approcci di machine learning e intelligenza artificiale nello sviluppo di algoritmi per il management neurochirurgico della deformità di Chiari.

Area Chirurgica
A seguire, la Commissione si è spostata nel reparto di Chirurgia Pediatrica. Il Direttore, Prof. Antonino Morabito, lo ha descritto come un centro multi-specialistico che espleta le sue attività attraverso una stretta collaborazione con i colleghi degli altri dipartimenti, con l'Università di Firenze e con centri accademici nazionali ed internazionali. L'attività di chirurgia pediatrica è finalizzata al trattamento di varie patologie del paziente neonatale e pediatrico in elezione ed in urgenza sia con tecnica open che mini invasiva.
Fra le patologie trattate risalta la chirurgia dell'insufficienza intestinale (sindrome dell'intestino corto) per la quale la Chirurgia Pediatrica è un centro di riferimento. Inoltre, vengono trattate patologie gastro-intestinale malformative, malattie intestinali croniche infiammatorie, reflusso gastro-esofageo, splenomegalia e cisti spleniche e la patologia epatobiliare e del pancreas. Il centro svolge attività di chirurgia toracica per patologie malformative congenite (malformazione adenomatoide cistica, enfisema lobare, cisti polmonari, sequestro, cisti e tumefazioni del timo e del mediastino), neoplastiche polmonari e bronchiali, ed infettive (pleurite o pleuropolmonite, cisti da echinococco, empiema pleurico, ascesso polmonare). La chirurgia in ambito oncologico include il trattamento di neoplasie benigne (lipoma, fibroma, teratoma, amartoma, angioma, emangioma, linfangioma, ganglioneuroma) e maligne (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcomi, tumori delle cellule germinali o Yolk sac tumor, Ewing). La Chirurgia Pediatrica è anche centro di riferimento per la patologia delle malformazioni della parete toracica e offre tecniche e tecnologie all'avanguardia. Il Centro comprende la struttura di Oftalmologia, diretta dal Dr. Roberto Caputo, che descrive alla Commissione le attività dedicate alla diagnostica e al trattamento medico e chirurgico delle principali patologie oculistiche pediatriche in bambini fino a 18 anni, fra le quali evidenzia in particolare anomalie motilità oculare, ambliopia gravi deficit visivi,

cataratta giovanile, glaucoma giovanile, alterazioni retiniche, retinopatia del pretermine, oltreché un'attività integrata multidisciplinare declinata in ambulatori dedicati a uveiti, genetica oculare, neuro-oftalmologia, ipovisione, neuro-oncologia, allergologia oculare, oftalmologia e dermatologia per gli emangiomi oculo-cutanei.
Infine, il Prof. Morabito ha illustrato il trattamento in elezione ed in urgenza offerto per le patologie di ortopedia pediatrica, anche in ambito oncologico, e altri servizi offerti dal centro, come ad esempio il trattamento delle patologie odontoiatriche complesse nel paziente sindromico, svolto dal team di Odontoiatria, e il trattamento delle patologie urologiche congenite ed acquisite, eseguito dal team di Urologia Pediatrica utilizzando tecniche open e mininvasive.
Il Prof. Morabito ha concluso la sua presentazione illustrando le attività di ricerca del Centro, che hanno lo scopo di sperimentare nuove tecniche chirurgiche su misura per i pazienti dall'epoca prenatale all'adolescenza, utilizzando i più recenti ed innovativi approcci metodologici e tecnici. In particolare, sono state elencate le principali attività riguardanti lo sviluppo di tecniche di tissue engineering per la creazione di scaffold biocompatibili per la crescita cellulare, la creazione di strutture 4Dbimorph coiled con proprietà contrattile (distraction enterogenesis), la creazione di adesivi piezoelettrici a base di biopolimeri naturali per lo sviluppo di sensori, lo studio multicentrico per l'applicazione della tecnologia 3D con materiali riassorbibili per la cura dei difetti della parete toracica anteriore, lo sviluppo di impianti e terapie di nuova generazione per la crescita del tessuto intestinale, lo studio delle mutazioni genetiche del tumore polmonare associate a malformazioni polmonari congenite, lo sviluppo di protesi per la ricostruzione di orecchio esterno, orbita, bocca, di protesi sternali, per intestino e fratture ossee, in collaborazione con il laboratorio congiunto T3ddy, lo studio di e cacia dell'utilizzo della fibroina della seta sull'anastomosi intestinale in modello murino, lo studio della retinopatia del prematuro con tecniche a confronto, lo studio sul trattamento del retinoblastoma, e la simulazione chirurgica per chirurgia di precisione in Ortopedia.

SOC Malattie Infettive
La visita è proseguita con la presentazione della struttura di Malattie Infettive. La Prof.ssa Luisa Galli, Direttore dell'Area Medica, ha descritto alla Commissione l'attività svolta dal suo team e inerente la produzione e la promozione delle linee guida nazionali nel campo dell'infettivologia pediatrica. La Struttura è centro di riferimento regionale per la prevenzione e la cura dei bambini affetti da HIV e funge da coordinatore nazionale per il Registro italiano per l'infezione da HIV in pediatria e per il Registro italiano tubercolosi in età pediatrica.
La Struttura svolge attività di assistenza e consulenza ai bambini ricoverati, esegue visite specialistiche infettivologiche, garantisce diagnosi, follow-up e trattamento erogando terapie antiinfettive, vaccinazioni e consulenze vaccinali. Il servizio è erogato in stretta collaborazione con infettivologi, ginecologi e pediatri dei punti nascita, ed offre attività di counselling per donne con infezioni in gravidanza . Segue inoltre i bambini con infezione da HIV, tubercolosi e altre infezioni croniche attraverso l'assistenza domiciliare, fornendo ove necessario un supporto psicosociale al paziente e alla sua famiglia.
All'interno della Struttura è attivo l'ambulatorio del bambino adottato all'estero e immigrato dedicato alla valutazione clinica e allo screening dei bambini che arrivano in Italia attraverso percorsi di adozione e migrazione.
La Prof.ssa Galli ha illustrato infine le principali attività di ricerca del centro, che riguardano in particolare epidemiologia, immunologia, clinica, diagnosi e terapia della tubercolosi in età pediatrica; epidemiologia, immunologia e impatto della HAART nell'infezione perinatale da HIV-1; fattori genetici predisponenti alle infezioni; antibioticoresistenze; epidemiologia infezioni ospedaliere; studi di sicurezza ed e cacia dei vaccini.

IntraSOC Epatologia

La presentazione dell'Area Medica è continuata con l'IntraSOC di Epatologia. Il Responsabile, Prof. Giuseppe Indolfi, ha descritto come l'attività della struttura da lui coordinata riesca a fornire un approccio diagnostico, clinico e terapeutico per tutti i pazienti affetti da malattie che interessano fegato, vie biliari e pancreas, sia congenite che acquisite. L'attività assistenziale si svolge in regime di ricovero ordinario presso il dipartimento di Pediatria internistica, in regime di day hospital presso il DH Medico e in regime ambulatoriale. A disposizione dei giovani pazienti e delle famiglie è presente inoltre un servizio di consulenza e supporto psicologico. L'approccio multidisciplinare è garantito dall'interazione con le altre discipline specialistiche del Dipartimento Assistenziale e dei Centri di Eccellenza. Il Prof. Indolfi ha descritto poi le principali attività di ricerca, che riguardano in particolare la trasmissione perinatale del virus dell'epatite C, il trattamento e follow-up delle epatiti croniche virali, l'atresia delle vie biliari, e il sindrome di Alagille.

SOC Gastroenterologia e Nutrizione

La Commissione ha concluso la visita dell'Area Medica incontrando il Prof. Paolo Lionetti, Direttore della Struttura Complessa Gastroenterologia e Nutrizione pediatrica, che ne ha descritto le attività. La Struttura garantisce l'approccio diagnostico, clinico e terapeutico per tutte le malattie gastrointestinali e le problematiche nutrizionali dell'età pediatrico-adolescenziale.

La Struttura rappresenta un punto di riferimento per la diagnosi e la cura della malattia celiaca e delle malattie infiammatorie croniche intestinali, è sede della struttura di riferimento regionale per la nutrizione artificiale pediatrica e fornisce, in particolare, servizi di endoscopia digestiva pediatrica diagnostica e terapeutica, endoscopia capsulare e pH/impedenzometria.

Sono attivi inoltre un ambulatorio gastro-nutrizionale destinato ai pazienti con patologie complesse (come cerebropatici, sindrome dell'intestino corto, insu cienza intestinale), gestito in stretta collaborazione con dietisti e logopedisti, e un ambulatorio dedicato ai disturbi infantili del comportamento alimentare sviluppati nella fascia di età 0–36 mesi.

Le principali attività di ricerca, che il Prof. Lionetti ha descritto al termine della presentazione della sua struttura, riguardano in particolare la celiachia, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI), la microbiota intestinale, e la malnutrizione infantile nei paesi in via di sviluppo.

Laboratorio di Biologia Molecolare delle Malattie Neurometaboliche

La Commissione si è diretta infine nell'area dedicata ai laboratori e situata al piano terreno dell'ospedale. Questa parte della visita è cominciata dal Laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare delle Malattie Neurometaboliche, diretto dalla Prof.ssa Amelia Morrone e afferente al Centro di Eccellenza in Neuroscienze. La Prof.ssa Amelia Morrone ha descritto le attività del Laboratorio.

Il laboratorio effettua da oltre 20 anni colture cellulari e diagnosi biochimica e genetico-molecolare nell'ambito degli errori congeniti del metabolismo e a anca lo screening neonatale allargato in vigore nella Regione Toscana e nella Regione Umbria e nel programma di screening neonatale per le malattie lisosomiali, eseguendo le conferme biochimiche e genetico-molecolari.

Fra le indagini avanzate eseguite nel laboratorio, la Prof.ssa Morrone ha evidenziato quelle relative al sequenziamento di circa 500 geni ottenuto mediante pannelli genetici in next generation sequencing (NGS), responsabili di errori congeniti del metabolismo, che consentono di dirimere numerosi quesiti diagnostici che interessano i pazienti dell'ospedale. In questo ambito, il Laboratorio svolge attività di ricerca a livello nazionale ed internazionale, in particolare applicata alla diagnostica e allo sviluppo di nuove terapie farmacologiche attraverso studi biochimici, cellulari

e molecolari.
I principali obiettivi della ricerca che sono stati infine illustrati dalla Prof.ssa Morrone riguardano lo sviluppo di nuovi di nuovi test diagnostici di biochimica clinica e genetica molecolare per il potenziamento di test già in atto o per l'identificazione di nuove malattie, gli studi funzionali *in vitro* di nuove varianti geniche, per l'attribuzione di un corretto significato patogenetico, seguite dalla caratterizzazione della risposta cellulare ai trattamenti emergenti (terapia chaperonica ed exon skipping), lo studio di nuove molecole con potenziale farmacologico per la terapia chaperonica o la terapia antisenso mediante exon-skipping o terapie da inibizione del substrato, le tecniche di riprogrammazione cellulare di cellule somatiche (fibroblasti) in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSc), le tecniche di differenziamento cellulare in cellule neuronali che rappresentano le cellule di elezione per valutare in vitro la fisiopatologia e l'utilizzo di qualsiasi terapia per una malattia neurodegenerativa, e le tecniche di Genome Editing (CriprCas9) su linee di iPSc al fine di determinare linee di controllo per gli studi in atto (tale tecnica permette, inoltre, di valutare ed attribuire un corretto significato patogenetico alle nuove varianti individuate).

Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacologia
La visita è proseguita con il Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacologia, afferente al Centro di Eccellenza in Neuroscienze. Il Direttore, Prof. Giancarlo La Marca, ne ha illustrato le attività. Il laboratorio si occupa di diagnostica di malattie metaboliche ereditarie, tra cui aminoacidopatie, difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi, acidurie organiche, difetti del ciclo dell'urea, ipotiroidismo congenito, deficit di biotinidasi e olocarbossilasi sintetasi, immunodeficienze severe combinate, malattie da accumulo lisosomiale. Il Laboratorio svolge anche attività di monitoraggio terapeutico di farmaci, esami in casi di intossicazioni e studi di farmacocinetica.
Il Prof. La Marca ha illustrato quindi le attività di ricerca del Laboratorio Screening Neonatale, Biochimica e Farmacologia e inerenti allo sviluppo di nuovi metodi e test per la diagnosi precoce degli errori congeniti del metabolismo mediante screening neonatale e per lo studio dell'efficacia di farmaci di terapia genica (in collaborazione con altri IRCCS), lo sviluppo di nuovi test di biochimica clinica, lo sviluppo di metodi analitici per il dosaggio terapeutico di farmaci, specialmente a molecole neuro attive, e lo studio farmacocinetico di farmaci in età pediatrica e non pediatrica.

Laboratorio di Immunologia
La visita della Commissione si è conclusa con la presentazione del Laboratorio di Immunologia. Il Direttore, Prof.ssa Chiara Azzari, ha illustrato i servizi di diagnostica offerti dal laboratorio, fra i quali test citofluorimetrici, sorting, test sierologici, genetici e diagnosi molecolare di malattie infettive. Di questi strumenti possono beneficiare, oltre all'Immunologia, anche i servizi di Allergologia, Reumatologia, Oncoematologia e Centro Trapianti, Malattie infettive, Diabetologia e Gastroenterologia.
La Prof.ssa Azzari ha concluso la sua presentazione elencando i progetti di ricerca a carattere nazionale e internazionale nel campo delle malattie infettive e nello screening neonatale delle immunodeficienze primitive, nei quali il laboratorio è capofila, e le principali attività di ricerca, che riguardano in particolare lo screening neonatale di immunodeficienze severe combinate (SCID) mediante TREC e KREC su spot neonatale, lo screening neonatale di SCID da deficit di ADA e PNP mediante spettrometria di massa su spot neonatale, la diagnosi di immunodeficienze primitive, e gli studi di sicurezza ed e cacia dei vaccini.

Alla fine della site visit, la Commissione si è riunita per trarre le prime conclusioni. In tale occasione,

il rappresentante INAIL, dott. Stefano Signorini, ha precisato di non avere osservazioni da formulare in merito alla compilazione da parte dell'Istituto sul questionario predisposto dell'INAIL concernente la salute e sicurezza sul lavoro. Mentre, la Commissione si è riservata di formulare una serie di richieste di chiarimenti e integrazione di documentazione in relazione ad aspetti assistenziali e di ricerca da inoltrare al Meyer per il tramite del competente Ufficio Ministeriale.

Il predetto Ufficio, con email del 21 gennaio 2022, ha chiesto alla Direzione generale del Meyer di fornire riscontro alle seguenti richieste della Commissione:

1. Per quanto riguarda l'attività di ricerca:
    - l'elenco delle pubblicazioni scientifiche con impact factor (grezzo e normalizzato) in modo che siano identificati gli autori del Meyer e la loro posizione (autori principali ovvero 1°, ultimo o corresponding oppure collaboratori), al fine di verificare il contributo dato dall'Azienda nei singoli lavori;
    - relazione sui motivi che hanno portato ad una simulazione dei bilanci sezionali della ricerca in disavanzo e specifica su come prevedere una modalità di copertura delle perdite;
    - elenco degli studi profit e no profit con indicazione del ruolo e arruolamento dei pazienti allo studio come da allegato 1 (ad integrazione di quanto già fornito nella documentazione della Presentazione dell'Azienda a pag.82-102) ed una tabella riassuntiva con indicazione delle proporzioni di studi no profit/profit e dei rispettivi numeri di pazienti arruolati sul totale degli studi clinici;
    - relazione sulle iniziative che si intendono adottare per incrementare la ricerca preclinica traslazionale;
    - relazione dettagliata sui finanziamenti competitivi e non competitivi per attività di ricerca con indicazione dei destinatari;
    - specificazione del personale che svolge esclusivamente attività di ricerca, esclusivamente attività clinica e quello che svolge attività mista;
    - relazione che specifichi le strutture e il personale del Meyer e strutture e personale che dipendono funzionalmente dall'Università, che consenta di capire ruoli e confini delle due istituzioni;
    - se sono stati adottati regolamenti per la disciplina del Trial Office e dell'Ufficio di Trasferimento Tecnologico;
    - relazione sulla struttura di governance della ricerca ad oggi, con indicazione specifica delle figure professionali coinvolte in ciascun ruolo, completa dell'individuazione delle singole persone coinvolte nei diversi ruoli;
    - relazione sulla partecipazione del Meyer a progetti di ricerca multicentrici.
    - elenco delle attrezzature e facilities dedicate alla ricerca con individuazione della proprietà delle stesse secondo lo schema di cui all'allegato 2.
2. Per quanto riguarda l'attività di assistenza:
    - relazione sulle modalità di erogazione delle prestazioni sanitarie a favore di altre strutture sanitarie della Regione Toscana e acquisizione di eventuale schema tipo di convenzione;
    - descrizione dettagliata delle procedure diagnostiche, terapeutiche e chirurgiche innovative;
    - relazione sul processo di valutazione delle tecnologie da acquisire (specificando se in linea con la metodologia di Health technology assessment).

Con email dell'11 marzo 2022 il Direttore Generale dell'Azienda OU Meyer ha trasmesso al competente Ufficio ministeriale le risposte ai quesiti della Commissione; le risposte, di cui all'allegato 1 al presente verbale, sono state inoltrate nella stessa giornata ai componenti della Commissione per le ritenute valutazioni.

In data 28 marzo, con inizio alle ore 11:00, si è tenuta una riunione in via telematica tra la commissione di valutazione ed i componenti dell'Ufficio ministeriale competente in relazione al procedimento di cui trattasi per la valutazione delle risposte fornite dal Meyer ai quesiti sopra evidenziati.

In detta riunione la Commissione ha evidenziato che le risposte fornite sono esaustive ma, nel contempo, ha ravvisato l'opportunità di richiedere al Meyer, per il tramite del competente Ufficio ministeriale, i seguenti ulteriori documenti:

- elenco di 150 pubblicazioni in cui siano evidenziati gli autori del Meyer nella posizione di primo, secondo e ultimo autore, a prescindere dall'Impact Factor prodotto in relazione ai singoli lavori;
- elenco del personale che supporta il coordinatore scientifico dell'Azienda, con indicazione della relativa qualifica.

Con email del 4 aprile 2022 la Direzione generale del Meyer ha fornito la documentazione richiesta e la stessa, di cui all'allegato 2 al presente verbale, è stata inoltrata alla Commissione dal competente Ufficio ministeriale per la relativa valutazione.

4. Incontro di sintesi riservato ai commissari e conclusioni

In data 13 aprile 2022 si è tenuta la riunione conclusiva in via telematica della Commissione per la valutazione del riconoscimento scientifico, ai sensi del decreto legislativo n.28872003 e s.m.i., dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze.
L'esame dell'ampia documentazione predisposta dall'Istituto in vista della site visit e delle relazioni chiarificatorie pervenute successivamente su richiesta dei commissari, la presentazione delle principali strutture dedicate all'assistenza e alla ricerca, la presentazione durante la seduta plenaria delle principali attività clinico-assistenziali, di ricerca scientifica nonché formative a cura della Direzione strategica, le successive presentazioni dei responsabili delle singole attività clinico-assistenziali e di ricerca, i colloqui individuali eseguiti durante la visita, l'ispezione diretta delle principali strutture e apparecchiature nonché i successivi chiarimenti e la documentazione forniti in relazione ai quesiti formulati successivamente alla site visit hanno permesso ai commissari di formarsi un'opinione sulla tipologia delle attività sanitarie e di ricerca dell'Istituto svolte nel periodo 2017-2021 nella disciplina per cui è stato chiesto il riconoscimento, sulla distribuzione degli spazi e l'entità del personale dedicato all'assistenza e alla ricerca, sull'attività di ricerca nell'ambito delle diverse linee e, non per ultimo, sui provvedimenti organizzativo-gestionali che la Direzione strategica intende adottare per incrementare la ricerca preclinica traslazionale.

La Commissione ha apprezzato il fatto che per gli anni dal 2017 al 2019 il conto economico presenta un utile di esercizio, mentre la perdita del 2020 risulta imputabile alle conseguenze della diffusione del coronavirus Sars-CoV-2 e dell'emergenza Covid-19 che ha determinato una contrazione dei ricavi e un incremento dei costi. La simulazione dei bilanci sezionali della ricerca, come precisato dall'Istituto, evidenziano uno sbilanciamento tra costi sostenuti e finanziamenti specifici utilizzati: tuttavia non è ancora in utilizzo uno strumento puntuale per la contabilità separata, che verrà introdotta e gestita in modo sistematico a partire dall'esercizio 2022, per consentire una migliore rilevazione contabile degli ambiti di attività scientifiche.

Riguardo all'attività clinico-assistenziale, con particolare riferimento alle prestazioni di eccellenza, la Commissione apprezza come il Meyer sia il centro dell'attività pediatrica toscana e il riferimento per altre regioni, come evidenziato dalla percentuale di attrazione che esercita, che rappresenta

oltre il 25% dell'attività complessiva. Apprezza la collaborazione con le altre strutture regionali presso le quali vengono anche svolte prestazioni da parte di personale Meyer e suggerisce, laddove possibile, di strutturare tali collaborazioni con accordi specifici.

La commissione apprezza l'attività di valutazione sui dispositivi medici innovativi e la metodologia utilizzata per la pianificazione e valutazione degli investimenti

Riguardo alla ricerca scientifica, la Commissione ha rilevato che presso l'Ospedale Meyer viene svolta attività di ricerca sia di base che clinica, prevalentemente nell'ambito della disciplina oggetto del riconoscimento (pediatria), i cui risultati sono oggetto di pubblicazione su riviste internazionali. La Commissione ha ritenuto che l'attività di ricerca sia di ottima qualità e rappresenti una base di partenza idonea allo sviluppo dell'istituto, in considerazione della varietà degli argomenti oggetto della produzione scientifica, del buon livello delle riviste sulle quali tali ricerche sono state pubblicate e del ruolo preminente (primo, ultimo o corresponding) in un numero significativo di pubblicazioni. Rileva che la percentuale di ricercatori che svolgono esclusivamente attività di ricerca sia da incrementare, per garantire lo sviluppo auspicato.

La commissione raccomanda di sviluppare e completare le attività inerenti la biobanca, perfezionando un supporto anche amministrativo. Raccomanda di mantenere alta l'attenzione anche sulle altre strutture amministrative alla ricerca, quali il grant office, il trial office, il technology transfer office e quindi gli uffici di supporto al futuro direttore scientifico.
La commissione apprezza l'attenzione al dato clinico, apprezza le attività di tipo informatico già sviluppate e suggerisce un'attenzione sempre crescente.
Prende atto della buona quantità e qualità dei trials, osservazionali ed interventistici, che il Meyer sviluppa come propria ricerca indipendente e di quelli promossi da sponsor no profit accademici o da industria farmaceutica e suggerisce di incrementare ulteriormente la competitività a livello nazionale e internazionale.

In considerazione delle valutazioni suddette, e fatte salve le raccomandazioni sopra elencate, la Commissione ministeriale di valutazione ritiene che riguardo agli aspetti organizzativi, clinico-assistenziali e di ricerca scientifica sussistano le condizioni affinché all'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze sia attribuito il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per la disciplina di "pediatria".
La Commissione invita l'istituto ad inviare a cadenza semestrale al competente Ufficio del Ministero della salute una relazione per il monitoraggio dello stato di attuazione delle raccomandazioni sopra formulate.

Prof. Alessandro Aiuti Data 12 MAGGIO 2022

Prof.ssa Annamaria Staiano Data 10 maggio 2022

Dott.ssa Gabriella Paoli Data 9 Maggio 2022

ALLEGATO 1

Risposte ai quesiti della Commissione di Valutazione per il riconoscimento del carattere scientifico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze a seguito della site visit del 14 dicembre 2021

INDICE

Quesito 1a: l'elenco delle pubblicazioni scientifiche con impact factor (grezzo e normalizzato) in modo che siano identificati gli autori del Meyer e la loro posizione (autori principali ovvero 1°, ultimo o corresponding oppure collaboratori), al fine di verificare il contributo dato dall'Azienda nei singoli lavori **3**

Quesito 1b: relazione sui motivi che hanno portato ad una simulazione dei bilanci sezionali della ricerca in disavanzo e specifica su come prevedere una modalità di copertura delle perdite **3**

Quesito 1c: elenco degli studi profit e no profit con indicazione del ruolo e arruolamento dei pazienti allo studio come da allegato 1 (ad integrazione di quanto già fornito nella documentazione della Presentazione dell'Azienda a pag. 82-102) ed una tabella riassuntiva con indicazione delle proporzioni di studi no profit/profit e dei rispettivi numeri di pazienti arruolati sul totale degli studi clinici **4**

Quesito 1d: relazione sulle iniziative che si intendono adottare per incrementare la ricerca preclinica traslazionale **5**

Quesito 1e: relazione dettagliata sui finanziamenti competitivi e non competitivi per attività di ricerca con indicazione dei destinatari **15**

Quesito 1f: specificazione del personale che svolge esclusivamente attività di ricerca, esclusivamente attività clinica e quello che svolge attività mista **44**

Quesito 1g: relazione che specifichi le strutture e il personale del Meyer e strutture e personale che dipendono funzionalmente dall'Università, che consenta di capire ruoli e confini delle due istituzioni **48**

Quesito 1h: se sono stati adottati regolamenti per la disciplina del Trial Office e dell'Ufficio di Trasferimento Tecnologico **53**

Quesito 1i: relazione sulla struttura di governance della ricerca ad oggi, con indicazione specifica delle figure professionali coinvolte in ciascun ruolo, completa dell'individuazione delle singole persone coinvolte nei diversi ruoli **55**

Quesito 1j: relazione sulla partecipazione del Meyer a progetti di ricerca multicentrici **58**

Quesito 1k: elenco delle attrezzature e facilities dedicate alla ricerca con individuazione della proprietà delle stesse secondo lo schema di cui all'allegato 2 **60**

Quesito 2a: relazione sulle modalità di erogazione delle prestazioni sanitarie a favore di altre strutture sanitarie della Regione Toscana e acquisizione di eventuale schema tipo di convenzione **60**

Quesito 2b: descrizione dettagliata delle procedure diagnostiche, terapeutiche e chirurgiche innovative **61**

Quesito 2c: relazione sul processo di valutazione delle tecnologie da acquisire (specificando se in linea con la metodologia di Health technology assessment) **74**

Quesito 1a: l'elenco delle pubblicazioni scientifiche con impact factor (grezzo e normalizzato) in modo che siano identificati gli autori del Meyer e la loro posizione (autori principali ovvero 1°, ultimo o corresponding oppure collaboratori), al fine di verificare il contributo dato dall'Azienda nei singoli lavori

L'attività di ricerca trasferibile al SSN si evince dall'elenco delle 150 pubblicazioni più citate prodotte nel triennio 2018-2020[1] (**Allegato 1a.1**). Gli autori con affiliazione Meyer sono indicati in grassetto, nonché sottolineati se autore *corresponding*.

Quest'elenco di 150 pubblicazioni è estrapolato da quello complessivo delle 756 pubblicazioni prodotte dal Meyer nello stesso periodo.

L'elenco ora presentato risulta aggiornato rispetto a quanto già prodotto nella domanda di riconoscimento considerati alcuni errori di attribuzione del sistema SciVal che sono stati corretti in questa versione.

Quesito 1b: relazione sui motivi che hanno portato ad una simulazione dei bilanci sezionali della ricerca in disavanzo e specifica su come prevedere una modalità di copertura delle perdite

Risulta necessario ricordare in premessa come l'Articolo 3 dello statuto aziendale dell'AOU Meyer "*Mission e prospettive di sviluppo*" preveda una continua e costante integrazione tra le finalità istituzionali dichiarate e cioè, più precisamente, "*la cura e il benessere dei bambini, un'assistenza clinica integrata con la didattica, la* ***ricerca scientifica*** *nonché l'erogazione delle attività formative al trasferimento delle competenze pediatriche a studenti, specializzandi e operatori pediatrici*".

Tale principio trova origine dallo sviluppo da tempo esistente in Azienda di attività come la didattica e la ricerca che si sono implementate in parallelo al ruolo primario del Meyer come ospedale di terzo livello, ruolo che non può essere scevro dall'utilizzo della casistica anche come strumento di studio e apprendimento. Siffatto approccio si è ulteriormente rafforzato sul presupposto che l'Azienda è integrata con l'Università degli Studi di Firenze ed è sede di scuole di specializzazione in medicina.

Sulla scorta della documentazione necessaria per la domanda di riconoscimento dell'AOU Meyer quale IRCCS è stata prodotta una simulazione dei bilanci sezionali della ricerca per il periodo 2017-2020 partendo dalla rilevazione annuale ISTAT sulla ricerca, ("*Rilevazione statistica sulla Ricerca e Sviluppo nelle Istituzioni Pubbliche*"), ove sono descritte le attività inerenti la ricerca ed in particolare viene determinato il loro impatto economico come costo di esercizio.

[1] Fonte: Scival, accesso 23/01/2022

Attraverso questa operazione si è cercato di dare evidenza in termini economici dell'attività aziendale dedicata alla ricerca, peraltro nella consapevolezza di non averne colto a pieno ed individuato tutte le singole esperienze attivate.

I risultati rappresentati nella simulazione dei bilanci sezionali e più precisamente quanto indicato come sbilancio tra costi sostenuti e finanziamenti specifici utilizzati rappresenta semplicemente quel contributo promosso dall'Azienda stessa per perseguire la propria mission istituzionale nella quale si ricomprende appunto anche la "ricerca".

La tenuta di una contabilità separata verrà introdotta e gestita in modo sistematico a partire da questo esercizio 2022, per consentire una migliore rilevazione contabile degli ambiti di attività scientifiche.

Quesito 1c: elenco degli studi profit e no profit con indicazione del ruolo e arruolamento dei pazienti allo studio come da allegato 1 (ad integrazione di quanto già fornito nella documentazione della Presentazione dell'Azienda a pag. 82-102) ed una tabella riassuntiva con indicazione delle proporzioni di studi no profit/profit e dei rispettivi numeri di pazienti arruolati sul totale degli studi clinici

Un elenco degli studi profit e non-profit con indicazione del ruolo e l'arruolamento dei pazienti allo studio è fornito nell'**Allegato 1c.1**.

Una tabella riassuntiva con l'indicazione delle proporzioni di studi no-profit/profit e dei rispettivi numeri di pazienti arruolati sul totale degli studi clinici è riportata di seguito.

Sono stati considerati gli studi clinici attivati, con parere favorevole del Comitato Etico, a partire dal 2017. Il tasso di arruolamento è calcolato come il rapporto tra il numero di pazienti arruolati e quelli previsti per ciascuna tipologia di studio clinico.

Si riportano le seguenti precisazioni in merito al calcolo del tasso di arruolamento:

- per gli studi osservazionali no profit, sono stati considerati solo quelli prospettici
- per gli studi il cui tasso di arruolamento superava il 100%, è stato considerato il 100% (raggiungimento del target previsto)

Tabella riassuntiva con indicazione delle proporzioni di studi no-profit/profit e dei rispettivi numeri di pazienti arruolati sul totale degli studi clinici

Tipologia di studio clinico (n)	Finalità commerciale % (n)	Tasso di arruolamento
Sperimentazioni cliniche (117)	Profit: 62% (73)	25%
	No Profit: 38% (44)	81%
Studi osservazionali (279)	Profit: 6% (16)	49%
	No Profit: 94% (263)	65%

Quesito 1d: relazione sulle iniziative che si intendono adottare per incrementare la ricerca preclinica traslazionale

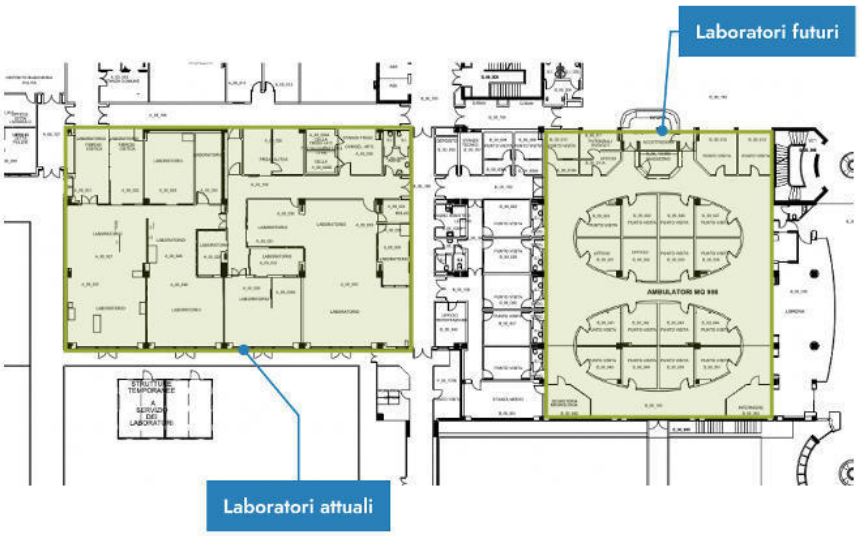
Le iniziative che l'AOU Meyer intende adottare per incrementare la ricerca preclinica traslazionale riguardano due macroaree strategiche: quelle atte a potenziare l'infrastruttura trasversale al servizio di tutto l'ospedale e quelle mirate a specifici filoni scientifici.

Iniziative per potenziare l'infrastruttura trasversale al servizio di tutto l'ospedale

Ampliamento degli spazi di laboratorio disponibili alla ricerca

Come descritto nella domanda di riconoscimento, il progetto di espansione "Meyer+", in via di realizzazione, aggiunge altri circa 10.000 mq di spazio di proprietà attraverso il nuovo Family Center (500 mq, inaugurato nel dicembre 2021), il Meyer Health Campus (4.600 mq, apertura prevista nell'autunno 2022) e il Parco della Salute (4.800 mq, apertura prevista nella primavera 2023).

Lo spostamento di gran parte delle attività ambulatoriali al Parco della Salute, in particolare, permetterà al Meyer di recuperare spazi preziosi sia per le attività di alta complessità pediatrica e chirurgica sia per i laboratori all'interno dell'ospedale. Infatti, lo spazio dedicato a quest'ultimo scopo potrà essere raddoppiato da circa 1.000 mq a circa 2.000 mq (v. figura sotto).



Lo spazio dedicato ai laboratori potrà essere raddoppiato da circa 1.000 mq a circa 2.000 mq

Sono inoltre in corso trattative per acquisire spazi ulteriori presso il Cubo 3, un edificio moderno a pochi passi dall'ospedale principale, dove si trovano già i laboratori di ricerca delle aree Oncoematologica, Nefrologica, Neurobiologica e Neurogenetica dell'AOU Meyer.

Si ritiene di evidenziare inoltre che i ricercatori del Meyer hanno per convenzione pieno accesso allo stabulario dell'Università localizzato presso i locali del Cubo.

La creazione di una biobanca di ricerca

L'AOU Meyer si sta impegnando nella creazione di una biobanca di ricerca strutturata secondo i criteri dettati dagli standard internazionali (Norma UNI ISO 20387:2019), ispirata alle linee guida ministeriali (Ministero della Salute, 2020; Il materiale biologico IRCCS - Bussole IRCCS) e alle biobanche di ricerca di riferimento internazionale (BBMRI), con la finalità di offrire un servizio integrato ai vari gruppi di ricerca, sia interni sia esterni, interessati a condurre progetti con campioni biologici e materiale biomolecolare.

Nel corso del 2021 si è provveduto ad un censimento interno delle risorse biologiche per la ricerca (primavera 2021), la stesura di un consenso informato standardizzato allineato alle linee guide ministeriali nonché la creazione di un primo database centralizzato che raccoglie i dati correlati a ciascun campione (entrambi nel novembre 2021).

L'istituzione e la strutturazione di una biobanca unica in grado di centralizzare l'attuale presenza di più banche di materiale biologico risponde all'intenzione di

strutturare nonché di ampliare la filiera del materiale utilizzato in progetti e studi di ricerca secondo canoni giuridici, infrastrutturali, tecnologici e gestionali riconosciuti per finalità di ricerca scientifica e di sviluppo delle conoscenze sulle patologie che ricadono sotto gli ambiti di ricerca dell'AOU Meyer.

Lo scopo ultimo della Biobanca è di contribuire allo sviluppo di nuove terapie nel trattamento delle malattie pediatriche che interessano i predetti ambiti di ricerca e di dare il proprio apporto all'innovazione scientifica nelle cure pediatriche, alle sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci e dispositivi medici, nonché alla promozione della ricerca traslazionale. La collezione ordinata, sistematica e tracciata di materiale biologico di minori e delle informazioni cliniche ad esso associate costituisce uno strumento fondamentale per contribuire al miglioramento delle cure tramite la ricerca biomedica pediatrica.

Coerentemente a tale scopo la Biobanca si pone nella cornice legale, etica e sociale che definisce l'utilizzo dei campioni e dei dati ad essi associati al fine di avere il controllo delle istanze biogiuridiche ed etiche relative al deposito, all'utilizzo, alla conservazione e alla condivisione dei campioni biologici e al trattamento dei dati dei donatori associati agli stessi campioni.

La Biobanca si proietta anche come possibile hub di servizio in progetti senza scopo di lucro finanziati da istituzioni o enti pubbliche ovvero da organizzazioni non-profit, partecipando in tal modo a programmi di ricerca e fornendo il proprio supporto ai ricercatori impegnati in progetti scientifici e in gruppi di ricerca nazionali e internazionali.

Piattaforme per la gestione e valorizzazione dei dati per fini di ricerca

I dati in sanità hanno un ruolo chiave nel processo decisionale e a supporto della ricerca clinica. L'innovazione introdotta dalle tecnologie digitali sta caratterizzando sempre più le strutture sanitarie e comporta una crescita costante della produzione di dati. Di conseguenza, si sta delineando un fabbisogno sempre maggiore di tecnologie informatiche efficaci, dedicate alla raccolta, alla conservazione e all'analisi dei dati prodotti, preservandone al contempo la qualità e la fruibilità.

Nella ricerca clinica in particolare, la prassi è di definire studi di ricerca osservazionali/interventistici nei quali, sulla base di alcune ipotesi e dei modelli disponibili in base alla conoscenza, si raccolgono e si elaborano dati, generando risultati che vanno a confermare o confutare una tesi.

Ad oggi i dati sono ancora contenuti in applicazioni verticali, e la raccolta dei dati è rivolta al percorso di cura e non sempre con il dettaglio necessario per essere usati in ambiti più orientati alla ricerca. Manca spesso inoltre una "cultura" del dato, nel senso che in pratica non si comprende la potenzialità di una corretta raccolta e

gestione dello stesso, per creare il valore aggiunto che può essere alla base di scelte o scoperte importanti.

Grazie alla notevole quantità di dati raccolti in recenti anni (Big Data), la ricerca clinica mira a sviluppare nuovi modelli (*data-driven*), che vanno a confermare od ottimizzare i modelli sviluppati in precedenza, alimentando la definizione di nuove ipotesi e quindi di tesi più evolute. Questi modelli, essendo basati su numerose quantità di dati, mirano a generare profili personalizzati dello stato della salute dei pazienti, e di individuare modelli di cura innovativi, metodi avanzati per la diagnosi precoce e strumenti terapeutici su misura, contribuendo a raggiungere gli standard di eccellenza della medicina personalizzata, con benefici importanti per la salute del paziente e l'efficienza del sistema sanitario.

Il Meyer si sta quindi impegnando nella progettazione e l'implementazione di sistemi in grado di sfruttare queste potenzialità e renderle disponibili a supporto dei ricercatori e della direzione aziendale, in linea con le *best practice* al livello internazionale nonché valorizzando i rapporti in essere con altri ospedali pediatrici europei per quanto riguarda lo sviluppo di modelli di condivisione dei dati e progettualità associate.

Ad oggi si è provveduto alla creazione di un primo nucleo di personale con competenze multidisciplinari impegnato nella realizzazione di questo obiettivo all'interno del Meyer Children's Research Institute (tra cui una struttura dedicata denominata il "Centro Data Analytics e Informatica"), in collaborazione con l'Ufficio Smart Technology Hospital.

Iniziative mirate a specifici filoni scientifici

Tutte le attività di ricerca di base e tecnologica svolte al Meyer hanno una finalità di carattere traslazionale, cioè finalizzata alla trasformazione dei risultati ottenuti in applicazioni cliniche, al fine di migliorare ed implementare i metodi di prevenzione, diagnosi e terapia delle patologie incontrate. Questo stadio della ricerca è oggetto di coordinamento interno finalizzato alla crescita sostenibile di spazi dedicati e strumentazioni condivise (grandi attrezzature, stabulario universitario, registro campioni biologici e programmazione di biobanca, attività pre-clinica finalizzata a potenziare le opzioni di personalizzazione delle cure) al fine di ampliare e consolidare filoni ritenuti strategici per l'AOU Meyer, garantendo l'accesso alle più moderne opzioni strumentali e metodologiche.

L'area di **Nefrologia** ha beneficiato di ben 3 ERC successivi (PI Prof.ssa Romagnani), in ordine crescente di rilevanza da starting a consolidator a advanced, coprendo l'arco temporale 2008-2021 e 2015-2026. L'area fonda le proprie ricerche sulle cellule

staminali renali e sul loro ruolo nel recupero della funzione renale dopo danno e nella carcinogenesi. Quest'area di ricerca ha laboratori dedicati, e sta rafforzando le attività basate sull'uso di cellule staminali raccolte dalle urine per la personalizzazione della diagnosi e della terapia. Le aree con maggiore ricaduta traslazionale e oggetto di investimento presente e futuro includono: (i) malattie renali e rigenerazione renale; (ii) risposta tubulare alla lesione; (iii) genetica delle malattie renali; (iv) cancro ai reni. Gli aspetti di interfaccia ricerca-clinica per questo settore e gli sviluppi prioritari sono illustrati nella risposta al quesito 2b "*Procedure diagnostiche, terapeutiche e chirurgiche innovative - Messa a punto e applicazione di una strategia di medicina personalizzata per le malattie renali*".

L'area di **Oncoematologia Generale** ha laboratori dedicati alla ricerca di base sulle caratteristiche molecolari e biochimiche dei vari tumori pediatrici utili allo sviluppo di nuovi farmaci. Nel laboratorio, che ha spazi e strumentazioni dedicati, sono svolti studi *in vitro* ed *in vivo* che intendiamo potenziare anche con un incremento del numero dei ricercatori. Partendo da studi di biologia cellulare e molecolare, i ricercatori potenzieranno i modelli murini *in vivo*, fino a veri e propri applicativi di terapia cellulare, sfruttando tecniche manipolatorie di ingegneria genetica. In linea con gli studi in corso, intendiamo potenziare (i) studi di bioenergetica e funzionalità mitocondriale in risposta a segnali di stress cellulare correlati all'alterato metabolismo di cellule neoplastiche di tumori solidi pediatrici con analisi dello stato redox della cellula tumorale e la possibile interferenza con chemioterapici; (ii) nuovi approcci molecolari e farmacologici per la funzionalità di modelli CAR-T nei tumori solidi; (iii) studio di nuovi marker tumorali di prognosi che possano individuare la stadiazione della malattia in modo da garantire la specificità e la potenza della terapia; (iv) studio per l'ottenimento di linfociti citotossici contro specifici epitopi esposti da proteine over-espresse in determinati tumori.

L'area di **Biologia Molecolare delle Malattie Neurometaboliche**, attraverso il proprio laboratorio, svolge attività di ricerca traslazionale nell'ambito di progetti di ricerca riguardanti gli errori congeniti del metabolismo con applicazioni sia alla diagnostica che allo sviluppo di nuove terapie farmacologiche tramite studi biochimici, cellulari e molecolari. I principali settori di ricerca traslazionale che intendiamo potenziare sono: (i) sviluppo di nuovi test diagnostici di biochimica clinica e genetica molecolare per l'identificazione di nuove malattie; (ii) studi funzionali *in vitro* per una corretta interpretazione del significato patogenetico di nuove varianti geniche, seguite dalla caratterizzazione della risposta cellulare ai trattamenti emergenti (terapia chaperonica ed exon skipping); (iii) studio di nuove molecole con potenziale farmacologico per terapia chaperonica o antisenso mediante exon-skipping o terapie

da inibizione del substrato; (iv) riprogrammazione cellulare di cellule somatiche (fibroblasti) in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSc) e differenziamento cellulare in cellule neuronali per valutare *in vitro* la fisiopatologia e l'utilizzo di terapie mirate; (v) genome editing (Crispr Cas9) su linee di iPSc al fine di determinare linee di controllo per gli studi in atto ed attribuire un corretto significato patogenetico alle nuove varianti individuate.

Per quanto riguarda l'area dello **screening neonatale e delle malattie metaboliche trattabili**, il Laboratorio per lo screening neonatale, biochimica e farmacologia ha brevettato e applicato nuovi metodi e test ed intende ampliare ulteriormente il numero della malattie inserite nelle attività di screening al fine di garantire: (i) la diagnosi precoce degli errori congeniti del metabolismo e le immunodeficienze mediante screening neonatale e nuovi test di biochimica clinica (SCID mediante TREC e KREC su spot neonatale); (ii) sviluppo di metodi analitici per il dosaggio terapeutico di farmaci su spot di sangue, specialmente per quanto riguarda molecole neuroattive; (iii) lo studio farmacocinetico di farmaci in età pediatrica e non pediatrica. Il laboratorio di screening neonatale si occupa di identificare i programmi di screening testati a livello regionale che vengono poi trasferiti a livello nazionale. Le scoperte più importanti degli ultimi anni hanno riguardato lo studio del marcatore succinilacetone su dried blood spot, che inserito nei protocolli internazionali di screening oggi permette l'identificazione precoce di una patologia altrimenti letale entro i primi due anni di vita, la tirosinemia tipo I. Il metodo diagnostico è stato brevettato come kit e viene venduto in tutto il mondo dalla multinazionale Perkin Elmer. Un'altra scoperta importante è stata quella dello studio dei marcatori diagnostici per l'identificazione precoce di una grave immunodeficienza severa combinata: ADA SCID oggi identificabile alla nascita mediante screening neonatale. ADA SCID è la prima malattia rara per cui è stata approvata la terapia genica. Recentemente il laboratorio ha sviluppato un nuovo metodo diagnostico basato sul dosaggio da dried blood spot di alcuni specifici sulfatidi per la identificazione precoce della leucodistrofia metacromatica, una grave patologia lisosomiale la cui forma infantile porta a morte nei primi anni di vita. Recentemente è stata approvata la terapia genica anche per la MLD; la sua identificazione precoce e in forma asintomatica tramite screening neonatale permetterà un pronto, rapido e risolutivo trattamento terapeutico. Intendiamo applicare questo modello operativo con ampliamento del numero delle malattie per le quali è possibile una diagnosi neonatale e terapia personalizzata. Queste attività richiedono un costante aggiornamento tecnologico del laboratorio di spettrometria di massa che sarà perseguito con la cura e attenzione che hanno garantito i risultati fino ad ora ottenuti, e saranno integrati da personale dedicato alla ricerca.

Le aree di **Neurogenetica e Neurobiologia** sono dotate di tre laboratori: quello di Neurogenetica, con impronta diagnostica ma organizzato in modo da recepire in tempi molto rapidi le indicazioni derivanti dal laboratorio per le Tecnologie Molecolari e Bioinformatiche Innovative, e in grado di trasferire i quesiti inerenti il significato clinico dei prodotti diagnostici e di ricerca su nuove patologie al laboratorio di Neurobiologia per gli studi funzionali.

Il Laboratorio di **Neurogenetica** si occupa di definire le cause genetiche delle principali forme di sindromi epilettiche e disordini del neurosviluppo mediante analisi genomiche di sequenziamento di nuova generazione (NGS). Il Laboratorio ha contribuito alla definizione delle cause genetiche di vari disordini del neurosviluppo per i quali ha maturato uno specifico expertise e per le quali il Laboratorio è in grado di identificare sia mutazioni germinali che mosaicismi somatici di basso grado su differenti tessuti, compreso quello cerebrale. Il Laboratorio partecipa a progetti di ricerca e network nazionali e internazionali ed opera in stretta collaborazione con gli altri laboratori dell'area Neuroscienze. Il laboratorio si propone di ottimizzare il workflow per la produzione di esomi e genomi così da convertire il flusso diagnostico molecolare dai pannelli genici agli approcci -omics. Questo, oltre a migliorare la resa diagnostica, permetterà di aumentare considerevolmente sia la qualità che la quantità di dati genomici utilizzabili per la ricerca nelle neuroscienze. In particolare, i dati prodotti con questi approcci verranno utilizzati per effettuare nuove correlazioni genotipo-fenotipo e per identificare nuovi geni-malattia responsabili dei disordini del neurosviluppo.

Nell'ambito del progetto ERN EpiCARE, come coordinatori del WP Genetic Research, abbiamo sviluppato uno strumento per il matchmaking di pazienti con epilessie[2] al fine di potenziare la ricerca traslazionale con l'identificazione di nuovi geni malattia e favorendo l'identificazione di pazienti affetti da malattie rare potenzialmente arruolabili negli studi clinici di medicina personalizzata.

Il laboratorio per le **Tecnologie Molecolari e Bioinformatiche Innovative** è ora anche orientato a uno sviluppo sempre maggiore delle tecnologie molecolari dedicate allo studio dei mosaicismi somatici di difficile identificazione nella pratica diagnostica utilizzata in ambito delle neuroscienze cliniche. Al fine di definire una strategia diagnostica ottimizzata per la sua rilevazione, abbiamo in programma di utilizzare un pannello genico che sfrutta identificatori molecolari univoci (UMI) per rilevare varianti a ridotta frazione allelica (<5%), attese nei mosaicismi somatici. Dopo aver convalidato questo pannello genico, lo utilizzeremo per testare una coorte di pazienti con EDD, sia di nuovo arruolamento che risultati essere negativi ai test precedenti, al fine di stabilire l'impatto di questo meccanismo molecolare nelle EDD. In parallelo,

[2] https://epicare.discoverynexus.org/

per superare le limitazioni correlate alla selezione *a priori* di un pannello genico correlato alle EDD, effettueremo anche un sequenziamento genomico agnostico in un sottoinsieme di pazienti con EDD utilizzando delle librerie prodotte con metodologia TELL-seq (Transposase Enzyme-Linked Long-Read Sequencing) così da generare delle linked-reads con barcode che permetteranno sia la generazione di aplotipi su scala genomica che il *de novo* assembly del genoma del paziente. Lo scopo è quello di utilizzare le informazioni aplotipiche per identificare gli eventi *de novo* somatici, sia di tipo puntiforme che strutturali, sfruttando il principio che questi eventi interessano obbligatoriamente un singolo aplotipo mentre gli errori generati nella fase di preparazione delle librerie e del sequenziamento interessano entrambi gli aplotipi possibili. Infine, per ottimizzare la consulenza genetica nei pazienti pediatrici con EDD, utilizzeremo un innovativo sequenziamento MIPP-seq ad elevata profondità nel DNA dei genitori di pazienti portatori di presunte mutazioni *de novo* così da esplorare quanto la presenza di mosaicismo somatico nei genitori possa impattare sul rischio di ricorrenza della EDD. Lo scopo traslazionale ultimo del progetto è quello di ottimizzare il flusso diagnostico e la consulenza genetica per i pazienti pediatrici affetti da disturbi epilettogeni dello sviluppo e per le loro famiglie.

Il laboratorio di **Neurobiologia** si occupa della caratterizzazione funzionale di varianti genetiche identificate in pazienti con disturbi neurologici precoci mediante l'individuazione, lo sviluppo e lo studio dei modelli *in vitro* ed *in vivo* più appropriati sulla base del gene mutato e della specifica variante genetica da caratterizzare. Queste attività sono strettamente complementari alle indagini molecolari eseguite presso le intraSOC Laboratori di Neurogenetica e di Tecnologie Molecolari e Bioinformatiche, alla caratterizzazione clinica, neurofisiologica e neuroanatomica dei pazienti eseguite presso la SOC di Neurologia Pediatrica e, per i pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia, alle indagini immunoistochimiche eseguite presso la SOSA di Anatomia Patologica.

Le modalità sperimentali ora in atto grazie alla acquisizione di expertise, di locali e strumentazioni idonee includono:

- allestimento di un laboratorio per la generazione e lo studio di neuroni umani derivati da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) riprogrammate da fibroblasti di pazienti con disturbi del neurosviluppo e portatori di varianti genetiche di interesse (in condivisione parziale di spazi e strumentazione con quanto attuato dal Laboratorio di Biologia Molecolare delle Malattie Neurometaboliche);
- sviluppo di procedure per la caratterizzazione elettrofisiologica di varianti genetiche di interesse in linee cellulari transfettate con plasmidi esprimenti le varianti e neuroni umani derivati da iPSC riprogrammate da fibroblasti di pazienti;

- sviluppo di procedure per la valutazione degli effetti di specifici farmaci sulla reversione del fenotipo indotto da varianti genetiche di interesse *in vitro*;
- implementazione dei protocolli per l'elettroporazione *in utero* in embrioni di ratto e per lo studio di varianti genetiche in geni coinvolti nei disturbi del neurosviluppo.

Il Laboratorio di Neurobiologia si occupa in particolare della caratterizzazione funzionale di varianti genetiche identificate in pazienti con disturbi del neurosviluppo mediante la generazione e lo studio dei modelli *in vitro* ed *in vivo* più appropriati sulla base del gene mutato (ad esempio canali ionici, geni correlati alla regolazione del ciclo cellulare, geni correlati alla migrazione neuronale e geni coinvolti nella trasmissione sinaptica) e della variante genetica da caratterizzare. Le attività traslazionali del Laboratorio sono ampiamente basate sullo studio funzionale di linee cellulari dopo transfezione con varianti genetiche di interesse e di neuroni umani derivati da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) ottenute dai fibroblasti di pazienti portatori delle stesse varianti.

I test funzionali applicabili a questi modelli cellulari sono:

- Caratterizzazione del meccanismo fisiopatologico alla base del fenotipo osservato nelle linee cellulari mutate. Questi studi sono eseguiti mediante caratterizzazione delle anomalie morfologiche (mediante immunocitochimica, microscopia confocale o elettronica) e/o elettrofisiologiche (mediante caratterizzazione elettrofisiologica basata su patch clamp) indotte da specifiche varianti patogenetiche rispetto a cellule wild type di controllo. Questi studi hanno lo scopo di identificare il meccanismo molecolare (perdita o acquisto di funzione) associato alle diverse varianti patogenetiche testate e possono essere propedeutici alla scelta del trattamento farmacologico più appropriato per i pazienti portatori di queste varianti.
- Caratterizzazione degli effetti di specifici farmaci commerciali o molecole ad azione farmacologica sulla reversione del fenotipo in linee cellulari mutate. Questi studi sono eseguiti trattando le linee cellulari mutate con specifici farmaci in grado di agire sulla proteina o sulla via di segnale di interesse per valutare il livello di correzione del fenotipo indotto dal farmaco utilizzato (ad esempio, valutazione dell'effetto di bloccanti selettivi di canali ionici sull'attivazione dello specifico canale indotta da determinate varianti patogenetiche o valutazione dell'effetto del trattamento con rapamicina o suoi analoghi sulla dimensione cellulare e sul livello di iperattivazione della via di segnale mTOR in cellule portatrici di varianti patogenetiche in questa via di segnale). Questi studi possono guidare la scelta del farmaco più efficace da utilizzare per i pazienti portatori delle diverse varianti patogenetiche studiate.

- Valutazione dell'efficacia di oligonucleotidi antisenso sulla reversione del fenotipo indotto da specifiche varianti patogenetiche associate ad acquisto di funzione. Per varianti patogenetiche con meccanismo fisiopatologico associato ad acquisto di funzione, il Laboratorio disegna specifici oligonucleotidi antisenso in grado di inibire l'attività della proteina mutante o di determinare la sua degradazione e ne testa l'efficacia su linee cellulari esprimenti la variante causativa. Questi studi sono propedeutici per l'identificazione di possibili molecole che potrebbero essere utilizzate, in futuro, per terapie geniche mirate sui pazienti.

Lo sviluppo e il trasferimento alla pratica clinica di **dispositivi medici innovativi per la pediatria**, anche attraverso un'offerta di prodotti e servizi sul mercato, è un'area ritenuta di interesse strategico dall'AOU Meyer, in quanto i prodotti disponibili sul mercato per l'età evolutiva risultano spesso carenti. Si prevede di continuare l'attenzione alla produzione di dispositivi medici personalizzati per l'assistenza, anche attraverso l'applicazione di tecnologie avanzate.

L'AOU Meyer ha maturato un'esperienza significativa in questo campo negli ultimi anni anche grazie alle attività del laboratorio congiunto T3DDY (*personalized pediatrics by inTegrating 3D aDvanced technologY*), che nasce dall'incontro tra i ricercatori del Meyer e quelli del Dipartimento di Ingegneria Industriale dell'Università di Firenze. Il laboratorio ha come obiettivo l'introduzione di tecnologie 3D altamente innovative nella pratica clinica dell'ospedale. Operativo dal 2016, T3Ddy propone un approccio multidisciplinare allo sviluppo di nuove soluzioni dove ricerca, progettazione e didattica si incontrano per offrire soluzioni di cura innovative e personalizzate allo stato dell'arte e oltre, basate sull'utilizzo della stampa 3D e di procedure CAD 3D.

Le principali attività di ricerca e sviluppo riguardano la simulazione pre-operatoria e per la formazione, e lo sviluppo di dispositivi medici impiantabili e non. Lo sviluppo e l'applicazione di approcci terapeutici innovativi tramite il lavoro del laboratorio congiunto T3DDY ha portato, oltre numerose pubblicazioni e due brevetti, ai seguenti risultati traslazionali: la progettazione di dispositivi impiantabili e di strumentazione chirurgica personalizzati in ortopedia (3 pazienti), la progettazione di dispositivi impiantabili e di strumentazione chirurgica personalizzati in neurochirurgia (9 pazienti), planning preoperatorio in ortopedia e neurochirurgia oncologica (3 pazienti con tumori cerebrali complessi e 1 paziente in ambito ortopedico), planning preoperatorio maxillo-facciale e neurochirurgia (4 pazienti), guide di taglio personalizzate per assistere la sternotomia nel pectus arcuatum (5 pazienti), ricostruzione auricolare in caso di microtia (7 pazienti), intervento di allungamento intestinale (1 paziente), simulazione del risultato di chirurgia plastica facciale (1 paziente), sistema per la valutazione delle malformazioni toraciche (ca. 300 pazienti).

Quesito 1e: relazione dettagliata sui finanziamenti competitivi e non competitivi per attività di ricerca con indicazione dei destinatari

Finanziamenti competitivi dell'AOU Meyer 2017-2021

La tabella seguente riassume la performance dell'AOU Meyer nei bandi competitivi in termini del volume economico totale dei finanziamenti attribuiti all'Azienda stessa.

	2017	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**
Fondi pubblici: Ministero della Salute	€ 73.209	€ 235.222	€ 154.300		€ 560.255
Fondi pubblici: Regione Toscana			€ 639.418	€ 4.442.059	€ 1.042.020
Fondi europei			€ 146.350		€ 62.702
Altri fondi pubblici	€ 25.000				€ 300.000
Fondi privati	€ 170.000	€ 50.000	€ 56.397	€ 79.718	€ 1.596.000
TOTALE	**€ 268.209**	**€ 285.222**	**€ 996.465**	**€ 4.521.776**	**€ 3.560.977**

I dettagli dei finanziamenti competitivi dell'AOU Meyer nel quinquennio, già indicati nella Tabella 12 "Progetti finanziati e attivi" della domanda di riconoscimento IRCCS, sono forniti di seguito.

Anno 2017:

- **Bando Ricerca Finalizzata 2013 emanato dal Ministero della Salute**

  Si tratta di un bando con cui il Ministero intendeva invitare tutti gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale alla presentazione di progetti di ricerca di durata triennale, relativamente alle nuove strategie diagnostiche, terapeutiche e clinico-assistenziali.

  L'AOU Meyer ha due progetti finanziati nell'ambito del bando, di cui uno come capofila, con finanziamento assegnato negli anni 2015 e 2016 (Progetto

RF-2013-02355240, con PI Prof. Renzo Guerrini) e un progetto con finanziamento assegnato nel 2017, come partner.

Di seguito le informazioni chiave sul progetto finanziato nel 2017:

- Progetto RF-2013-023589775 - Novel approaches for screening of humoral primary immunodeficiencies in adult patients

  Entità finanziamento: 73.209,31 Euro

  Capofila: AOU Careggi, Partner: AOU Meyer

  Coordinatore progetto: Dr. Andrea Matucci (AOU Careggi), PI per AOU Meyer: Dr. Massimo Resti (Direttore Dipartimento specialistico interdisciplinare)

Anno 2018:

- **Bando Ricerca Finalizzata 2016 emanato dal Ministero della Salute**

  Si tratta di un bando con cui il Ministero della Salute, visto il Programma nazionale della ricerca sanitaria 2014-2016, intendeva invitare tutti gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) alla presentazione di progetti di ricerca di durata triennale che avessero un esplicito orientamento applicativo e l'ambizione di fornire informazioni potenzialmente utili ad indirizzare le scelte del SSN medesimo, dei pazienti e dei cittadini.

  Di seguito le informazioni chiave sui singoli progetti finanziati nel 2018:

  - Progetto: GR-2016-02362497 Telerehabilitation for visual field defects: clinical efficacy of a novel multisensory therapy for adults and children with acquired brain lesions - MUST (MUltiSensory Therapy)

    Entità finanziamento: 117.222,22 Euro

    Capofila: Istituto Auxologico Italiano, Partner: IRCCS Fondazione Stella Maris, AOU Meyer

    Coordinatore progetto: Prof.ssa Nadia Bolognini, PI per AOU Meyer: Dr. Federico Melani (IntraSOC laboratorio neurofisiologia clinica)

  - Progetto: RF-2016-02363230 Higher-order social cognition in children, adolescents and adults with temporal lobe epilepsy. A prospective cohort study

    Entità finanziamento: 118.000,00 Euro

    Capofila: Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Partner: AOU Meyer, Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta

    Coordinatore progetto: Giovagnoli Anna Rita, PI per AOU Meyer: Prof. Renzo Guerrini (Direttore, Centro di Eccellenza Neuroscienze)

- **Bando Fondazione CR Firenze 2017**

Si tratta di finanziamenti competitivi derivanti da fondi privati.

Di seguito le informazioni chiave relative ai progetti finanziati:

- Progetto: Ruolo dei recettori adrenergici nella retinopatia del prematuro e nel cancro: il progetto ha lo scopo di valutare sia la presenza, sia il ruolo del recettore adrenergico β3 nel dotto arterioso di feti murini.

  Entità del finanziamento: 20.000,00 Euro

  Capofila: AOU Meyer P.I. Dr. Luca Filippi (Dirigente medico terapia intensiva neonatale)

  Partner: Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Sezione di Anatomia e Istologia, Unità di ricerca di Istologia e Embriologia - Università degli Studi di Firenze P.I. Prof. Alessandro Pini
- Progetto: Ruolo di composti nutraceutici nella ricostituzione ematopoietica: il progetto si propone di dimostrare che i nutraceutici possano influenzare la ricostituzione immunologica dopo un trapianto di cellule staminali

  Entità del finanziamento: 20.000,00 Euro

  P.I.: Dr. Claudio Favre (Direttore Centro di Eccellenza Oncologia ed ematologia pediatrica)
- Progetto: Coorte nati piccoli piu' e ninfea: il progetto si propone di dimostrare, o meno, una associazione tra i livelli di inquinanti e la salute respiratoria dei bambini della coorte

  Entità del finanziamento: 10.000,00 Euro

  P.I.: Dr.ssa Franca Rusconi (Responsabile SOSA Epidemiologia)

Anno 2019:

- **Bando Ricerca Finalizzata 2016 emanato dal Ministero della Salute:**

  Per la descrizione del bando si rimanda alla sezione relativa all'anno 2018. L'AOU Meyer ha tre progetti finanziati nell'ambito del bando, in qualità di partner. Oltre ai due progetti già riportati precedentemente, di seguito le informazioni chiave sul terzo progetto, per il quale il finanziamento è stato assegnato nel 2019:

  - Progetto: RF-2016-02361560 Childhood apraxia of speech: neurobiological and behavioural markers and experience dependent changes of neural connectivity induced by treatment.

    Entità finanziamento: 154.300,00 Euro

    Capofila: Fondazione Stella Maris, Partner: AOU Meyer, Fondazione Stella Maris

Coordinatore progetto: Dr. Anna Chilosi, PI per AOU Meyer: Dr.ssa Elena Andreucci (SOC Genetica Medica)

- **EJP RD Programma europeo sulle malattie rare - Joint Transnational Call 2019:**

  La Regione Toscana partecipa, in qualità di Funding Agency, al programma europeo EJP RD, European Joint Programme on Rare Diseases. Si tratta della prima Joint Transnational Call (JTC 2019) per il finanziamento di progetti multilaterali di ricerca sulle malattie rare insieme alla Commissione europea (CE) nell'ambito del meccanismo EJP-Cofund. Il tema della call era "*Transnational research to accelerate diagnosis and/or explore disease progression and mechanisms of rare diseases*"

  Di seguito le informazioni relative al progetto che vede l'AOU Meyer capofila:

  - Progetto: Building registry interoperability to inform clinical care FAIRVASC

    Entità finanziamento: 291.750,00,00 Euro

    Capofila: AOU Meyer, Partner: Trinity College Dublin; French Vasculitis Study Group, Cochin Hospital, APHP, University of Paris Descartes; Lund University; Universitaet zu Luebeck (UKSH), Jagiellonian University Krakow; General University Hospital in Prague

    Coordinatore di progetto: Prof. Augusto Vaglio (Responsabile, IntraSOC unità malattie renali Immunomediate)

- **Progetto europeo - Innovative Medicines Initiative 2**

  Si tratta di un finanziamento assegnato all'AOU Meyer in qualità di partner di un progetto finanziato nell'ambito dell'iniziativa IMI 2 (Innovative Medicines Initiative 2).

  Di seguito le informazioni relative al progetto:

  - Progetto: Taxonomy, Treatment, Targets and Remission - Identification of the Molecular Mechanisms of nonresponse to Treatments, Relapses and Remission in Autoimmune, Inflammatory, and Allergic Conditions 3TR - GRANT AGREEMENT NUMBER 831434

    Entità finanziamento: 146.350,00 Euro

    Capofila: Fundacion Publica Andaluza Progreso y Salud, Partner: AOU MEYER e altri 67 partner coinvolti,

    Coordinatore di progetto: Dr. Marta Alarcón-Riquelme, Fundacion Publica Andaluza Progreso y Salud, PI AOU Meyer: Dr. Enrico Lombardi (Responsabile, SOSA Broncopneumologia)

Anno 2020:

- **Bando Ricerca Salute 2018 Toscana emanato dalla Regione Toscana:**

  Si tratta di un bando pubblico regionale in cui concorrevano proposte progettuali per rafforzare la ricerca e l'innovazione nel Servizio sanitario regionale toscano promuovendo progetti di ricerca finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza e dello stato di salute dei cittadini nonché per favorire lo sviluppo del territorio. Il bando era rivolto alle Aziende sanitarie ed Enti del Servizio sanitario regionale e agli Organismi di ricerca (OR).

  L'AOU Meyer ha tredici progetti finanziati nell'ambito del bando, di cui sette come capofila e sei come partner. Di seguito le informazioni chiave sui singoli progetti finanziati:

  - Progetti con AOU Meyer capofila:
    - Progetto: β3-adrenoreceptor as prognostic marker in Neuroblastoma and Ewing Sarcoma - BETA3TUMPED

      Entità finanziamento: 364.558,05 Euro

      Capofila: AOU Meyer, Partner: AOU Pisana, AOU Senese, Università di Firenze

      Coordinatore progetto: Dr. Claudio Favre (Direttore Centro di Eccellenza Oncologia ed ematologia pediatrica)
    - Progetto: Developmental and epileptic encephalopathies: epidemiology, comorbidities, molecular diagnosis, personalized management, and costs analysis - DECODE-EE

      Entità finanziamento: 800.000,00 Euro

      Capofila: AOU Meyer, Partner: IRCCS Fondazione Stella Maris, AOU Senese, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio per la Ricerca Medica e di Sanità Pubblica, Scuola Superiore di Studi Universitari e Perfezionamento Sant'Anna, ISPRO, Istituto Nanoscienze - Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)

      Coordinatore progetto: Prof. Renzo Guerrini (Direttore Centro di Eccellenza Neuroscienze)
    - Progetto: Risk stratification in pediatric Crohn's disease. Assessing of different therapeutic strategies in patients at low and high risk for aggressive disease course and identification of gut microbiome profiles – RISKCROHNBIOM

      Entità finanziamento: 320.000,00 Euro

      Capofila: AOU Meyer, Partner: Università di Firenze

      Coordinatore progetto: Prof. Paolo Lionetti (Responsabile SOC gastroenterologia e nutrizione)

- Progetto: Late onset Lysosomal Storage Disorders (LSDs) in the differential diagnosis of neurodegenerative diseases: development of new diagnostic procedures and focus on potential pharmacological chaperones (PCs) LYSOLATE

  Entità finanziamento: 576.000,00 Euro

  Capofila: AOU Meyer, Partner: AOU Careggi, AUSL Toscana Centro, CNR-LENS, Università di Firenze

  Coordinatore di progetto: Morrone Amelia (Responsabile IntraSOC laboratorio biologia molecolare delle malattie neurometaboliche)
- Progetto: Pediatric Regional Networking and use of low-cost molecular biology techniques as a new model of organizing and managing vaccine-preventable disease surveillance NETVAC

  Entità finanziamento: 442.348,44 Euro

  Capofila: AOU Meyer, Partner: Università di Firenze, Università di Pisa, AUSL Toscana Sud-Est

  Coordinatore progetto: Dr. Resti Massimo (Direttore Dipartimento specialistico interdisciplinare)
- Progetto: Set-up of a platform for personalized diagnosis of rare kidney diseases NIKE

  Entità finanziamento: 800.000,00 Euro

  Capofila: AOU Meyer, Partner: Università di Siena, Università di Firenze, AOU Careggi, AOU Pisana, AUSL Toscana Centro

  Entità finanziamento: € 800.000,00

  Coordinatore progetto: Prof.ssa Romagnani Paola (Responsabile SOC Nefrologia e dialisi)
- Progetto Children born Preterm: sustainable Health Monitoring PREMHO

  Entità finanziamento: 240.000,00 Euro

  Capofila: AOU Meyer, Partner: AOU Careggi, AOU Pisana, AOU Senese, Fondazione IRCCS Stella Maris

  Coordinatore progetto: Dr. Vieri Lastrucci (Responsabile SOSA Epidemiologia)

- Progetti con AOU Meyer partner:
  - Progetto: Multi-omic characterization of Common Variable Immunodeficiency CVIDome

    Entità finanziamento: 80.000,00 Euro

Capofila: AOU Careggi), Partner: Università di Firenze, AOU Meyer, AOU Pisana

Coordinatore progetto: Prof. Francesco Annunziato (Direttore del Centro diagnostico di citofluorimetria e immunoterapia, Dipartimento Oncologico e di Chirurgia ad indirizzo robotico), PI per AOU Meyer: Prof.ssa Chiara Azzari (Direttore Clinica Pediatrica II – Dipartimento Specialistico Interdisciplinare e Direttore Laboratorio Immunologia e Infettivologia Molecolare)

- Progetto: A Precision mEdiciNe-baSed frAMework to pediatric patients with chronic dIseases PENSAMI

  Entità finanziamento: 120.000,00 Euro

  Capofila: IFC-CNR, Partner: Fondazione Toscana Gabriele Monasterio per la Ricerca Medica e di Sanità Pubblica, AUSL Toscana Nord-Ovest, AUSL Toscana Sud-Est, AOU Meyer, Università di Pisa

  Coordinatore progetto: Dr. Alessandro Pingitore (IFC-CNR), PI per AOU Meyer: Dr. Giovanni Calabri (SOC Cardiologia pediatrica e della transizione)
- Progetto: Development of new strategies for saving eye in retinoblastoma relapse - LIQUID-EYE

  Entità finanziamento: 11.200,00 Euro

  Capofila: AOU Senese, Partner: Università di Siena, AOU Meyer

  Coordinatore progetto: Dr. Theodora Hadjistilianou (AOU Senese), PI AOU Meyer: Dr. Roberto Caputo (Responsabile SOC Oftalmologia pediatrica)
- Progetto: Surveillance of childhood and adolescent cancer: from data of Tuscany Cancer Registry and National Pediatric Oncological (CROP) Center to primary prevention of suspected environmental risk factors - SUCHADOCAN

  Entità finanziamento: 68.000,00 Euro

  Capofila: ISPRO, Partner: AOU Meyer, Università di Firenze

  Coordinatore progetto: Dott.ssa Lucia Miligi (ISPRO), PI per AOU Meyer: Dott.ssa Daniela Cuzzubbo (SOC Oncologia, ematologia, TCSE e terapia genica)
- Progetto: Translating the therapeutic potential of newly identified antimetabolites to treatment of neural crest-derived human tumors ANTINCT

Entità finanziamento: 72.000,00 Euro

Capofila: Università di Firenze, Partner: AOU Meyer, AUSL Toscana Centro

Coordinatore progetto: Prof. Alberto Chiarugi (Università di Firenze), PI per AOU Meyer: Dr. Claudio Favre (Direttore Centro di eccellenza Oncologia e ematologia pediatrica)

- Progetto: Personalised and pREdictive Surgical Simulation for preCIse tumor reSEction PRECISE Entità finanziamento: 176.000,00 Euro

  Capofila: Università di Firenze, Partner: AOU Careggi, AOU Meyer, AOU Senese, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio

  Coordinatore progetto: Prof.ssa Monica Carfargni (Unifi, Professore Ordinario), PI per AOU Meyer: Dr. Federico Mussa (Responsabile SOSA neurochirurgia per l'età di transizione)

- **Bando Ricerca Covid 19 Toscana emanato dalla Regione Toscana:**

  Si tratta di un bando pubblico regionale per progetti di ricerca e sviluppo, emanato dalla Regione Toscana nel contesto dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2 che ha colpito il Paese, per la promozione di progetti di ricerca mirati alla identificazione di sistemi di prevenzione, terapie e sistemi di diagnostica e analisi per combattere le infezioni da SARS-CoV-2 e altre emergenze virali che si potrebbero presentare in futuro. I progetti sono principalmente finalizzati a migliorare la comprensione dell'epidemia di COVID-19 e a migliorare la preparazione e la risposta alle emergenze di sanità pubblica.

  L'AOU Meyer ha quattro progetti finanziati nell'ambito del bando, di cui uno come capofila (Progetto COVASAKI: finanziato nel 2020 ma le cui attività sono partite nel 2021) e tre in cui partecipa in qualità di partner (le informazioni riguardanti questi progetti sono riportate nella sezione relativa all'anno 2021). Di seguito le informazioni chiave sul progetto finanziato nel 2020:

  - Progetto: Registro COVASAKI: sorveglianza di casi di Sindrome di Kawasaki e di Malattia Infiammatoria Multisistemica Pediatrica associata ad infezione da SARS CoV-2 tramite la Rete Pediatrica TOSCANA - COVASAKI
  - Entità finanziamento: 71.953,52 Euro
  - Capofila: AOU Meyer; Partner: AOU Pisana, AOU Siena, AUSL Toscana Centro, AUSL Toscana Nord-Ovest, AUSL Toscana Sud-Est

- Coordinatore di progetto: Prof. Gabriele Simonini (Responsabile SOSA Reumatologia)

- **EJP RD Programma europeo sulle malattie rare - Joint Transnational Call 2020**

  La Regione Toscana partecipa, in qualità di Funding Agency, al programma europeo EJP RD, European Joint Programme on Rare Diseases. Si tratta della la seconda Joint Transnational Call (JTC 2020) per il finanziamento di progetti multilaterali di ricerca sulle malattie rare insieme alla Commissione europea (CE) nell'ambito del meccanismo EJP-Cofund. Il tema della call era "*Pre-clinical research to develop effective therapies for rare diseases*".

  Ecco le informazioni relative al progetto dove l'AOU Meyer partecipa come partner:

  - Progetto: CHAnging Rare disorders of LysInE metabolism CHARLIE

    Entità finanziamento 299.999,00 Euro

    Capofila: SKU, dba Radboudumc, Partner: Centro de Investigacion Biomedica en Red,M.P, University of British Columbia, CMMT, Helmholtz Zentrum Munchen, TUM School of Life Sciences, University of Heidelberg, SKU, Radboudumc, department of Laboratory Medicine, University of Luxembourg, AOU Meyer.

    Coordinatore di progetto: van Karnebeek, Clara, PI per AOU Meyer: Prof. Giancarlo la Marca (Responsabile SOSA laboratorio screening neonatale)

- **Bando Società Italiana Nefrologia "Adotta un progetto di ricerca 2018"**
  - Progetto: Whole exome sequencing for personalized management of idiopathic nephrotic syndrome
  - Entità finanziamento: 25.200,00 Euro
  - P.I.: Dr.ssa Francesca Becherucci (SOC Nefrologia e dialisi)

Anno 2021:

- **Bando Ricerca Covid 19 Toscana emanato dalla Regione Toscana:**

  Si tratta di un bando pubblico regionale per progetti di ricerca e sviluppo, emanato dalla Regione Toscana nel contesto dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2 che ha colpito il Paese, per la promozione di progetti di ricerca mirati alla identificazione di sistemi di prevenzione, terapie e sistemi di diagnostica e analisi per combattere le infezioni da SARS-CoV-2 e altre emergenze virali che si potrebbero presentare in futuro. I progetti sono principalmente finalizzati a migliorare la comprensione dell'epidemia di COVID-19 e a migliorare la preparazione e la risposta alle emergenze di sanità pubblica.

L'AOU Meyer ha quattro progetti finanziati nell'ambito del bando, di cui uno come capofila (Progetto COVASAKI: finanziato nel 2020 ma le cui attività sono partite nel 2021, vedi sezione relativa ai finanziamenti 2020) e tre in cui partecipa in qualità di partner. Di seguito le informazioni chiave sui singoli progetti finanziati nel 2021:

- Progetto: Comunicare e partecipare in situazioni di emergenza sanitaria. Strategie e pratiche di prevenzione della pandemia - COMPART

  Entità finanziamento: 67.200,00 Euro

  Capofila: Scuola Normale Superiore; Partner: AOU Meyer

  Coordinatore di progetto: Prof.ssa Donatella della Porta (Preside della Facoltà di Scienze Politiche e Sociologia della Scuola Normale Superiore, Firenze), PI per AOU Meyer: Dr. Vieri Lastrucci (Responsabile SOSA Epidemiologia)
- Progetto: Identificazione delle basi genetiche determinanti la variabilità clinica di COVID-19 nella popolazione italiana - GEN-COVID

  Entità finanziamento: 24.000 Euro

  Capofila: AOU Senese; Partner: AUSL Toscana Sud-est, AUSL Toscana Nord Ovest, AOU Pisana, AUSL Toscana Centro, AOU Meyer, AOU Careggi

  Coordinatore di progetto: Prof.ssa Alessandra Renieri (Direttore UOC Genetica Medica - AOU Universitaria Senese), PI per AOU Meyer: Dr.ssa Rosangela Artuso (SOD Genetica Medica).
- Progetto: (Studio sullo stress dei genitori e dello staff ospedaliero in caso di nascita a termine e pretermine durante la pandemia da COVID 19 - SPACE NET

  Entità finanziamento: 11.200,00 Euro

  Capofila: AUSL Toscana Nord Ovest, Partner: AOU Careggi, AOU Meyer, AOU Senese, AOU Pisana, AUSL Toscana Centro, AUSL Toscana Sud Est, Coordinatore di progetto: Dr. Luigi Gagliardi Responsabile Area Pediatria), PI per AOU Meyer: Dr. Marco Moroni (Terapia intensiva neonatale)

- **Bando Ricerca Finalizzata 2019 emanato dal Ministero della Salute:**

  Si tratta di un bando con cui il Ministero della Salute, visto il Programma nazionale della ricerca sanitaria 2017-2019, intendeva invitare tutti gli operatori del Servizio sanitario nazionale alla presentazione di progetti di ricerca di durata triennale, che abbiano un esplicito orientamento applicativo e l'ambizione di fornire informazioni potenzialmente utili ad indirizzare le scelte del Servizio sanitario nazionale medesimo, dei pazienti e dei cittadini.

L'AOU Meyer ha quattro progetti finanziati, di cui un WP di un programma di rete, un progetto ordinario di Ricerca Finalizzata e due progetti Starting Grant. Di seguito le informazioni chiave sui singoli progetti finanziati:

- Progetto: NET-2019-12371188 All-Ages Malignant Glioma: Holistic Management In The Personalised Minimally-Invasive Medicine Era - From Lab To Rehab - GLI-HOPE

  Entità finanziamento: 300.000,00 Euro

  Capofila: Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Partner: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano, Ospedale Policlinico San Martino, Istituto Giannina Gaslini, AOU Meyer, Oncology Day Hospital Bressanone, Istituto Eugenio Medea

  Coordinatore di progetto: Prof. DiMeco Francesco (Istituto Besta), PI per AOU Meyer: Dr. Iacopo Sardi (Responsabile SOSA Neuro oncologia)
- Progetto: RF-2019-12370059 Optimizing the diagnostic workflow in patients with epileptogenic developmental disorders: accurate identification of somatic mosaicisms by next-generation sequencing
  Entità finanziamento: 444.555,00

  Capofila: AOU Meyer, Partner: Policlinico Gemelli, Università di Verona.

  Coordinatore di progetto: Dr. Davide Mei (SOC Neurologia Pediatrica, Laboratorio di Neurogenetica)
- Progetto: SG-2019-12369962 Accurate Detection of Repeats and Methylation Profiles in Patients with Fragile X Syndrome Using Nanopore-based Sequencing

  Entità finanziamento: 115.700,00 Euro

  Capofila: AOU Meyer

  PI: Dr. Davide Bolognini (SOC Genetica Medica)
- Progetto: SG-2019-12369183 Exploring miR-182-5p role in the heart: a key node between genetic conditions and downstream effectors in the cardiac electrogenesis and congenital arrhythmias

  Entità finanziamento: 130.000,00 Euro

  Capofila: AOU Meyer

  PI: Dr.ssa Elena Guzzolino (SOC Cardiologia pediatrica e della transizione)

- **ERA PerMed Joint Transnational Call 2021:**

  La Regione Toscana partecipa, in qualità di Funding Agency, al progetto europeo "ERA PerMed, ERA-Net Cofund in Personalised Medicine". ERA

PerMed è un ERA-Net della Commissione Europea interamente dedicato alla Medicina Personalizzata (MP). Si tratta della quarta Joint Transnational Call (JTC 2021) per il finanziamento di progetti multilaterali di ricerca sulla medicina personalizzata, nell'ambito del meccanismo ERA-NET Cofund. Il tema della Call era "*Multidisciplinary research projects on personalised medicine – Development of clinical support tools for personalised medicine implementation*".

Di seguito le informazioni relative al progetto:

- Progetto: Implementation of personalised management in nephrotic syndrome PER-NEPH

  Entità finanziamento: 300.000,00 Euro

  Capofila: AOU Meyer, Partner: Università di Firenze, Bellvitge Biomedical Research Institute IDIBELL), University Hospital of the Ludwig-Maximilians University Munich (LMU Klinikum)

  Coordinatore di progetto: Prof.ssa Paola Romagnani (Responsabile SOC Nefrologia e dialisi)

- **Progetto europeo - Rights, Equality and Citizenship (REC) Programme**

  Di seguito le informazioni relative al progetto:

  - Progetto: Value of including the Children Experience for improving their rightS during hospitalization - VOICES - GRANT AGREEMENT NUMBER 10100846

    Entità finanziamento: 62.702,00 Euro

    Capofila: Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento S. Anna, Partner: AOU Meyer, Bernu Kliniska Universitates Slimnica Valsts Sia, Helsingin Ja Uudenmaan Sairaanhoitopiirin Kuntayhtymä, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, Comitato Italiano per l'Unicef Fondazione Onlus

    Coordinatore di progetto: Dr.ssa Milena Vainieri Scuola Superiore S'Anna di Pisa, PI AOU Meyer: Dr.ssa Francesca Menegazzo (Direzione Sanitaria)

- **Bando annuale 2020 a supporto progetti di ricerca Società Europea di Reumatologia Pediatrica (The Pediatric Rheumatology European Society - PReS)**

  - Progetto KIWI: "Comparison and performance of Kobayashi and Kawanet IVIg resistance scores in a multi-centric European and North Indian cohort of Kawasaki disease - The KIWI study

    Si tratta di uno studio retro-prospettico, osservazionale, descrittivo e multicentrico su pazienti con Sindrome di Kawasaki (KD) secondo i criteri stabiliti dall'American Heart Association (AHA).

Entità finanziamento: 30.000,00 Euro

P.I.: Prof. Gabriele Simonini (Responsabile SOSA Reumatologia)

Centro coordinatore: AOU Meyer

Altri centri: Università di Brescia e Spedali Civili di Brescia, IRCCS materno infantile Burlo Garofalo, Bristol Royal Hospital for Children, Advanced Pediatrics Center di Chandigarh (India)

Finanziamenti non-competitivi dell'AOU Meyer per progetti di ricerca 2017-2021

I dettagli dei finanziamenti non-competitivi per progetti di ricerca dell'AOU Meyer nel quinquennio sono forniti di seguito.

Anno 2017:

- **Efficacia della ketamina:** Progetto finanziato dall'Università degli Studi di Firenze

  Entità del finanziamento: 25.000,00 Euro

  P.I. Dr.ssa Anna Rosati (Responsabile IntraSOC neurofarmacologia clinica)
- **Recettori Adrenergici Beta 3**: Progetto finanziato dalla Fondazione Meyer, svolto in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica dell'Università degli Studi di Firenze, il cui obiettivo è esplorare una possibile originale spiegazione patogenica della Pervietà del dotto arterioso

  Entità del finanziamento: 65.000,00 Euro erogati negli anni 2017-2018-2019

  P.I. Dr. Luca Filippi (Dirigente medico Terapia intensiva neonatale)
- **Individual exposure to air pollution during pregnancy and the first years of infant's life and respiratory health up to school age. The piccolipiu' cohort:** Progetto finanziato da Chiesi Foundation Onlus volto a valutare se ci sia un'associazione fra l'esposizione agli inquinanti indoor e atmosferici in gravidanza e nel primo anno di vita del bambino e lo sviluppo di patologie respiratorie e allergiche valutata mediante questionari, test spirometrici e allergologici all'età di sei anni

  Entità del finanziamento: euro 105.000,00

  P.I. Dr.ssa Franca Rusconi (Responsabile SOSA Epidemiologia)
- **Non clinical studies related to kidney diseases:** Progetto finanziato da ONO Pharmaceutical CO, Ltd con sede legale a Osaka, finalizzato allo screening di una library di composti che possono modulare la crescita e il differenziamento dei progenitori renali derivati dalle urine diretto all'identificazione di nuovi farmaci potenzialmente impiegabili nel trattamento delle malattie renali

Entità del finanziamento: euro 445.216,00 erogati in più tranche a partire dal 2016

P.I. Prof.ssa Paola Romagnani (Responsabile SOC Nefrologia e Dialisi)

Anno 2018: Non si rilevano finanziamenti non competitivi nel 2018.

Anno 2019:

- **Progetto Uso della spettrometria di massa maldi-tof**: finanziato dalla Regione Toscana con delibera 1447/19. Il progetto si prefigge di utilizzare la tecnologia MALDI-TOF e i pannelli multiplex per l'identificazione di patogeni respiratori in un Centro altamente specializzato per lo studio della microbiologia della FC.

  Entità del finanziamento: 114.700,00 Euro

  P.I. Dr.ssa Silvia Campana (SOSA Fibrosi Cistica)

- **Progetto Utilizzo pap nell'algoritmo dello screening neonatale per Fibrosi Cistica**: finanziato dalla Regione Toscana con delibera 1447/19 il progetto ha come obiettivo principale aumentare il valore predittivo positivo del protocollo di screening (> 30%, secondo il target della società europea di Fibrosi Cistica), ridurre il numero di diagnosi non conclusive (CFSPID). Obiettivi secondari: aumentare la specificità e sensibilità del protocollo di screening, ridurre il numero di analisi genetiche effettuate e richiami al test del sudore.

  Entità del finanziamento: 34.300,00 Euro

  P.I. Dr. Vito Terlizzi (SOSA Fibrosi Cistica)

- **Progetto Valutazione del ruolo dei seni paranasali nell'infezione polmonare in fibrosi cistica:** finanziato dalla Regione Toscana con delibera 1447/19 ha come scopo principale dello studio è quello di chiarire il ruolo dei patogeni batterici e virali a carico dei seni paranasali nello sviluppo di infezioni polmonari e nell'insorgenza di esacerbazioni respiratorie in pazienti affetti da FC in normale follow-up oppure già sottoposti a trapianto bipolmonare.

  Entità del finanziamento: 134.368,00 Euro

  P.I. Dr. Giovanni Taccetti (Responsabile SOSA Fibrosi Cistica)

- **Progetto Monitoraggio immunologico del trattamento eradicante precoce per *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti affetti da fibrosi cistica**: finanziato dalla Regione Toscana con delibera 1447/19 ha come obiettivo principale dello studio è valutare longitudinalmente ad inizio del trattamento eradicante (T0) e 12 mesi dopo il trattamento la risposta anticorpale in sieri di pazienti trattati con terapia eradicante anti-P. Aeruginosa.

  Entità del finanziamento: 64.300,00 Euro

  P.I. Dr.ssa Daniela Dolce (SOSA Fibrosi Cistica)

- **Progetto Genome wide and epigenome wide association study in patients with Erdheim-chester disease** finanziato da Histiocytosis UK

  Entità finanziamento: 56.397,20 Euro

  PI Prof. Augusto Vaglio (Responsabile, IntraSOC unità malattie renali Immunomediate)

Anno 2020:

- **Progetto Mutant braf allele burden in relation to clinical outcome: a multi-centre echo project** finanziato da Histiocytosis UK

  Entità finanziamento: 54.517,68 Euro

  P.I. Dr.ssa Elena Sieni (Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia)

Anno 2021:

- **Continued Research Capacity (CRC):** Progetto finanziato dall'European Cystic Fibrosis Society e si propone di finanziare ore di personale non coperte da altre risorse o finanziamenti allo scopo di incrementare l'attività di ricerca

  Entità del finanziamento: 21.000,00 Euro

  P.I. Dr. Giovanni Taccetti (Responsabile, SOSA Fibrosi Cistica)

- **Progetto BRAIN**: Progetto Integrato Cervello. Si tratta di un'iniziativa finanziata dalla Fondazione CR Firenze. Il progetto si compone di due sotto progetti "Human Brain Optical Mapping" e "BrainShape".

  L'AOU Meyer partecipa unitamente ad altre cinque unità operative (LENS, Università degli studi di Firenze Dipartimento NEUROFARBA, Università degli studi di Firenze Dipartimento Scienza della Salute, Università degli studi di Firenze Dipartimento Ingegneria dell'Informazione, Università degli Studi di Firenze Dipartimento di Biologia) al sotto progetto "Human Brain Optical Mapping" progetto sperimentale, che ha come scopo lo sviluppo di nuove tecnologie per la mappatura del cervello umano e la raccolta di dati sperimentali volti a ricostruire l'architettura microscopica su scala dell'intero organo.

  Entità del finanziamento: 128.295,00 Euro

  P.I. Prof. Renzo Guerrini (Direttore Centro di Eccellenza Neuroscienze SOC Neurologia Pediatrica)

- **Fibrosi Cistica 2020-2022** Finanziamento assegnato dalla Regione Toscana con Decreto 14918/21. Si tratta di un progetto di ricerca volto a migliorare sempre di più l'attività di cura e assistenza della fibrosi cistica

  Centro coordinatore: AOU Meyer Centro di riferimento regionale per la Fibrosi Cistica

Altri centri: AOU Careggi, Asl Toscana Nord Ovest, Asl Toscana Sud Est e Lega Italiana Fibrosi Cistica

Entità del finanziamento: euro 509.620,00

P.I. Dr. Giovanni Taccetti (Responsabile SOSA Fibrosi Cistica)

Altri finanziamenti non-competitivi dell'AOU Meyer 2017-2021

L'AOU Meyer può contare sul supporto della Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer ONLUS per il sostegno anche dell'attività di ricerca. Annualmente la Direzione Aziendale dell'AOU Meyer presenta alla Fondazione un budget per l'esercizio di riferimento con tutte le richieste di finanziamento che si chiede alla Fondazione di sostenere con i fondi che questa riesce a raccogliere e destinare ai fini della ricerca.

Questo budget è comprensivo anche delle richieste di sostegno per la ricerca, siano esse relative al sostegno di costi di esercizio, siano esse rappresentate da acquisti di attrezzature, utilizzate anche per la ricerca, la cui utilità ha carattere pluriennale.

Di seguito si riporta una tabella di sintesi attraverso la quale si rappresenta il sostegno della Fondazione Meyer all'attività di ricerca per gli anni 2017-2020.

Finanziamento Fondazione Meyer al sostegno della ricerca	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**	**Totale**
Acquisizione attrezzature	375.519,00	328.458,00	527.629,00	337.178,00	1.568.784,00
Copertura costi di esercizio	364.608,07	369.559,00	591.061,76	440.726,09	1.765.954,92
Totale	**740.127,07**	**698.017,00**	**1.118.690,76**	**777.904,09**	**3.334.738,92**

Il dettaglio dei contributi segue.

Anno 2017	**Importo Erogato**
Acquisizione Attrezzature	**375.519,00**
apparecchiature da laboratorio per laboratorio biologia molecolare	9.861,21
sistema laser fotometrico - laser flare	58.474,60

apparecchio anestesia draeger zeus	47.506,80
aste portaflebo letti pediatrici elettrici	1.195,83
sistema di acquisizione immagini da gel	23.546,00
2 misuratori pressione arteriosa e saturimetria su carrello	3.050,00
apparecchiature per nuovo centro dialisi	31.821,28
laser chirurgico per endoscopia bronchiale	31.671,20
monitor per sedo analgesia	2.080,00
sistema doppler transcranico	16.350,00
apparecchiature medicali e arredi reparti pediatria medica	10.585,90
strumentazione per potenziamento sala traumatologia e sala gessi	49.423,19
letti elettrici pediatrici	89.952,99

Copertura costi di esercizio	**364.608,07**
1 borsa di studio nell'ambito progetto studio dei betabloccanti come terapia immunologica nel sarcoma ewing	14.000,00
assegno ricerca svolgimento progetto disforia di genere in età evolutiva impatto psico emozionale individuo e famiglia	23.591,76
assegno ricerca studio della chemio resistenza dei tumori cerebrali poor responder età pediatrica	24.000,00
quota parte borsa di studio	4.000,00
quota parte borsa di studio	4.000,00
borsa di studio	15.000,00

borsa di studio	18.000,00
progetto di ricerca recettori adrenergici beta3 e dotto arterioso nuova chiave interpretativa	4.000,00
studi su animali relativi anno 2017	15.000,00
laboratorio congiunto t3ddy	114.293,33
progetto ICHOM per sviluppo di misure di esiti	14.598,29
contributo per dottorati di ricerca presso dipartimento neurofarba	40.311,17
contributo pubblicazione free online journal of medical case reports	1.177,30
contributo pubblicazione free online Italian Journal of Pediatrics	645,00
pubblicazione free online sulla rivista Oncotarget	2.991,22
borsa di studio per la SOC Nefrologia	24.000,00
borsa di studio SOSA Simulazione e Risk Management	20.000,00
assegno di ricerca analisi genetica e molecolare geni coinvolti nel pathway attivazione recettore beta 3 nei tumori	25.000,00

Anno 2018	**Importo Erogato**
Acquisizione Attrezzature	**328.458,00**
neurotester e ultrabiotesiometro per screening neuropatia autonomica e valutazione sensibilità periferica	7.564,00
ecografo portatile	32.527,03
ecografo portatile	37.167,91
tonometro di alta fascia per ambulatorio oftalmologia pediatrica	5.799,88
Dye Laser	71.980,00

ferri chirurgici e mini-invasiva	29.677,00
microscopio operatorio neurochirurgia	143.742,18

Copertura costi di esercizio	**369.559,00**
assegno di ricerca oncoematologia	25.000,00
borsa di studio: gestione dei trials clinici per tumori cerebrali	15.000,00
copertura assicurativa studio mbmet	2.685,15
assegno di ricerca	24.000,00
prolungamento della polizza assicurativa allo studio LCH IV	3.056,25
studio composti nutraceutici nel sarcoma ewing	12.000,00
costi studio della biologia osteosarcoma	24.000,00
costi studio sul ruolo degli sfingolipidi nella biologia del neuroblastoma	24.000,00
borsa di studio per psicologo	13.000,00
assegno di ricerca disforia di genere	23.591,76
assegno di ricerca sul progetto “Modelli in vivo e vitro di glioblastoma”	24.000,00
sperimentazione indagine clinica pre market di dispositivo medico immobilizzazione di frattura distale del radio	5.460,45
quota parte due borse di studio	1.600,00
pubblicazione free on-line rivista	3.020,07
laboratorio congiunto t3ddy	114.293,00
borsa di studio SIDS	10.000,00

assegno ricerca semestrale SIDS	10.000,00
sperimentazione clinica “Indagine clinica pre-market di dispositivo medico”	2.085,00
progetto "Giovani Innovatori"	32.702,32
pubblicazione scientifica SOC Chirurgia Pediatrica	65,00

Anno 2019	Importo Erogato
Acquisizione Attrezzature	**523.629,00**
attrezzature CUBO3	5.307,00
ecografo portatile	41.508,67
cabina pletismografica	31.311,30
potenziamento dotazione manichini per centro simulazione	10.229,70
apparecchiatura portatile per radioscopia	57.260,65
2 apparecchiature per videoendoscopia digestiva	48.487,68
acquisto neuronavigatore	207.400,00
laser oculistico	32.230,00
stampante 3D laboratorio stampa congiunto	89.894,00

Copertura costi di esercizio	**591.061,76**
progetto database	24.000,00
3 progetti del Centro Eccellenza Oncoematologia	50.000,00
sostegno neuro-oncologia	9.150,00

assegno di ricerca	14.000,00
borsa di studio progetto di ricerca Gestione dei trial clinici per i tumori cerebrali ad alto grado di malignità età pediatrica	15.000,00
borsa di ricerca cardiogenetica	8.000,00
2 borse di studio oncoematologia	40.000,00
assegno di ricerca sul progetto "analisi genetica e molecolare dei geni coinvolti nel pathway di attivazione e stabilizzazione del recettore Beta3"	25.000,00
sperimentazione clinica chirurgia pediatrica	2.500,00
rinnovo borsa camera bianca	11.000,00
rinnovo borsa di studio	12.000,00
progetto "aspetti psicopatologici dei pazienti con petto escavato"	9.900,00
bando tempo protetto per la ricerca	200.000,00
borsa di studio otoneurochirurgia	3.000,00
borsa di studio "Caratterizzazione funzionale e genetica delle sindromi istiocitiche"	15.000,00
accordo Boston Children's Hospital	106.920,00
rinnovo borsa di studio progetto "disforia di genere"	23.591,76
assegno di ricerca	22.000,00

Anno 2020	Importo Erogato
Acquisizione Attrezzature	**337.178,20**
modulo 3D per microscopio operatorio	32.787,00
due spirometri e software di gestione	3.538,00

apparecchiatura varia per laboratorio di oncoematologia Cubo 3	19.988,98
calorimetro	26.905,88
contenitore criobiologico per stoccaggio campioni	35.210,10
microscopio ottico da laboratorio	24.850,06
piccole apparecchiature per oncoematologia	10.619,66
concentratore ossigeno	3.574,60
ecografo portatile per ambulatorio difetti congeniti	150.541,30
3 congelatori -80 gradi	29.162,62

Copertura costi di esercizio	**440.726,09**
rinnovo di n° 1 borsa di studio - cardiologia	9.700,00
progetto "Transizione dell'assistenza per adolescenti e giovani adulti con Cardiopatia congenita e cardiomiopatia"	25.000,00
protocollo sperimentale riduzione carica virale da SARS COV-2 che causa COVID-19 per le spese di assicurazione e costo dosaggio tamponi	2.500,00
esperimento "Evaluation of in vitro cytotoxicity of YAP/TAZ inhibitors on glioblastoma cells"	3.172,00
pubblicazione open access di un articolo	2.817,99
rinnovo della copertura assicurativa nell'ambito di uno studio interventistico sperimentale di fase II	1.467,00
progetto "Studio della chemio resistenza dei tumori cerebrali - poor-responder - dell'età pediatrica"	24.000,00
borsa di studio universitaria sul progetto "Caratterizzazione funzionale e genetica delle sindromi istiocotoche"	15.000,00

borsa di studio universitaria sul progetto “Ruolo dello Stress ossidativo nel Sarcoma di Ewing”	18.000,00
borsa di studio universitaria sul progetto “Studio del metabolismo della cellula tumorale nel neuroblastoma”	18.000,00
borsa di studio universitaria sul progetto “Studio di pathways biologi coinvolti nella metastatizzazione dell'Osteosarcoma”	18.000,00
materiale di consumo per il laboratorio di ricerca in oncoematologia	20.000,00
sperimentazione “Indagine clinica pre-market di dispositivo medico per l'immobilizzazione di frattura del radio in età pediatrica”	5.672,10
progetto “Gestione dei trial clinici per i tumori cerebrali ad alto grado di malignità dell'età pediatrica”	15.000,00
progetto “Ruolo dei recettori adrenergici nella patogenesi della broncodisplasia polmonare”	65.000,00
progetto “Valutazione dell'effetto biologico e dell'efficacia terapeutica del trattamento combinato Doxorubicina-inibitori”	20.000,00
progetto “Chemioresistenza nei tumori del sistema nervoso centrale dell'adulto e del bambino”	24.000,00
progetto "Studio delle caratteristiche psicologiche dei pazienti con anamnesi positiva per patologie oncologiche e neurooncologiche”	12.000,00
progetto “Piattaforma di diagnostica e di ricerca scientifica a supporto degli ambiti assistenziali per cardiomiopatie”	9.693,50
borsa di studio e acquisto materiali progetto “Caratterizzazione molecolare... Sarcoma di Ewing”	38.000,00
borsa di Studio e acquisto materiali progetto “Analisi genetica e molecolare dei geni coinvolti nel pathway di attivazione...”	38.000,00
pubblicazione dell'articolo "Slowly progressive ANCA-associated renal vasculitis”	2.989,00
pubblicazione articolo “3D-printed patient specific casts for the distal radius in children: outcome and pre-park survey”	2.714,50

assegno di ricerca assistenziale sul progetto "Ricerca in allergologia pediatrica"	27.000,00
borsa di studio da svolgere presso il Clinical Trial Office	23.000,00

Finanziamenti ottenuti da personale universitario in afferenza assistenziale 2017-2022

Si fa presente inoltre che esistono finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti dal personale universitario in afferenza assistenziale presso l'AOU Meyer, nonché in svolgimento presso l'Azienda stessa, ma che sono assegnati ai dipartimenti universitari di afferenza.

Si riporta di seguito un elenco dei progetti principali attivi nel periodo 2017-2022, a titolo esemplificativo:

Titolo progetto	PI Meyer	Bando e/o ente finanziatore	Anno inizio/fine	Finanziamento dipartimento universitario di afferenza (EUR)	Eventuale finanziamento AOU Meyer
Studio dei predittori di outcome epilettologico e cognitivo dopo chirurgia dell'epilessia del lobo temporale in età pediatrica ed adulta: implicazioni per la strategia chirurgica (Temporali_01)	Barba	Fondazione LICE	2019-2019	15.000	
Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria: la situazione epidemiologica in Italia	Galli	Ministero della Salute	2019-2022	35.453	
Therapeutic drug monitoring (TDM) su spot dei farmaci antitubercolari nel bambino e nell'adolescente migrante: uno strumento per il controllo dell'infezione tubercolare	Galli	Cassa di Risparmio di Firenze	2019-2019	20.000	
European Pregnancy and Paediatric Infections Cohort Collaboration (EPPICC): paediatric protocol	Galli	PENTA Onlus	2020-2021	34.882	
Development and Epilepsy - Strategies for innovative research to improve diagnosis, prevention and treatment in children with difficult to treat epilepsy (DESIRE)	Guerrini	Bando FP7 Commissione Europea	2013-2018	866.000	
A multidisciplinary approach to study protocadherin 19: from neuronal function to the 'cellular interference' pathogenic mechanism	Guerrini	Bando PRIN 2017	2019-2022	86.485	
Identifying the most effective MTOR pathway inhibitor in vitro: a first step towards personalized treatment options in patients with developmental brain disorders, intractable epilepsy, and cognitive impairment	Guerrini	Bando AICE-FIRE 2017	2018-2019	20.000	

Titolo progetto	PI Meyer	Bando e/o ente finanziatore	Anno inizio/fine	Finanziamento dipartimento universitario di afferenza (EUR)	Eventuale finanziamento AOU Meyer
Identification of genes underlying early onset epileptic encephalopaties	Guerrini	Associazione Italiana Contro l'Epilessia (AICE) Federazione Italiana Epilessie (FIE)	2019-2021	50.000	
REACH: Russian European Alliance for research among women, Children and adolescents impacted by HIV, TB and HCV	Indolfi	Horizon 2020 Work Programme 2018-2020	2018-2021	193.192	
Biomarcatori per l'identificazione delle mucopolisaccaridosi (LAMASICUPP21)	la Marca	SICUPP	2021 (in corso)	20.000	
Ricerca clinica su MPSI Hurler -assegni di ricerca (LAMARCAMEYER2020)	la Marca	Osp. San Raffalele	2020 (in corso)	28.036	30.000
Screening neonatale per la diagnosi di Leucodistrofia metacromatica (MLD)	la Marca	Voa Voa amici di Sofia Onlus	2021 (in corso)	52.000	248.000
Studio dell'impatto psicologico sulle famiglie per richiamo allo screening neonatale esteso	la Marca	AOU Meyer	2020-2020	5.000	
Diagnosi precoce della adrenoleucodistrofia X-linked	la Marca	AIALD onlus	2021-2022	25.000	
Studio di malattie metaboliche ereditarie e biochimica clinica pediatrica	la Marca	AMMEC	2018-2019	24.000	
Sviluppo e validazione di un metodo analitico per determinare la presenza del propranololo in dbs	la Marca	Orphan Europe	2018-2019	22.875	
Determinazione LysoGb3 su campioni di plasma e	la Marca	AIAF onlus	2018-2020	22.614	

Titolo progetto	PI Meyer	Bando e/o ente finanziatore	Anno inizio/fine	Finanziamento dipartimento universitario di afferenza (EUR)	Eventuale finanziamento AOU Meyer
DBS di pazienti affetti da Malattia di Fabry					
Sviluppo di metodo per il dosaggio di Glicosamminoglicani (GAGs) mediante spettrometria di massa	la Marca	Osp. San Raffalele	2018-2019	24.000	
Determinazione LysoGb3 su campioni di plasma e DBS di pazienti affetti da Malattia di Fabry	la Marca	AIAF onlus	2017-2018	25.627	
The transition from a traditional to a Western lifestyle and its effect on the interrelation between diet, gut microbiome and health (TRANSMIC)	Lionetti	JPI-HDHL-INTIMIC (Comunità europea)	2018-2022	200.000	
Implementing clinical exome sequencing into the diagnostic workflow of children with epileptic encephalopathies and exploiting its potential for personalized medicine	Marini	Mariani Foundation Bando 2017	2018-2020	35.000	
La fibroina di seta può ridurre la possibilità di deiscenza dell'anastomosi intestinale? Studio randomizzato controllato in ratti	Morabito	Ministero della Salute prot. 17E9C.179	2020-2023	6.500	
A multidisciplinary approach to target Parkinson's disease in Gaucher related population (MuTaParGa)	Morrone	Bando Congiunto UniFI - Fondazione Cassa di Risparmio di Firenze 2018 per il finanziamento di progetti competitivi sulle malattie neurodegenerative	2019-2022	34.000	

Titolo progetto	PI Meyer	Bando e/o ente finanziatore	Anno inizio/fine	Finanziamento dipartimento universitario di afferenza (EUR)	Eventuale finanziamento AOU Meyer
Valutazione in vitro dei livelli di ganglioside GM1 e keratan solfato in fibroblasti di pazienti affetti rispettivamente da gangliosidosi GM1 e Morquio B, prima e dopo somministrazione di composti sviluppati da GAIN	Morrone	GT Gain Therapeutics SA	2021-2021	44.000	
RENal prOgenItoRs as tools to understand kidney pathophysiology and treat renal disorders	Romagnani	European Research Council-ERC Consolidator Grant 2014	2015-2020	1.772.719	
Role of renal progenitors and endocycling tubular cells in the pathogenesis of different renal cell carcinoma subtypes	Romagnani	Bando Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) 2018	2019-2024	400.000	
Sexual dimorphIsM in renal PrOgenitors to explain gender-Specificity In kidney physiOlogy aNd diseases SIMPOSION	Romagnani	European Research Council-ERC Advanced Grant 2020	2021-2026	2.296.899	
Using pax2 confetti mice to study kidney cell regeneration during models of renal cell injury	Romagnani	Astra Zeneca UK	2021-2021	70.000	
New strategies for 3D modelling, diagnosis and treatment of acute kidney injury	Romagnani	Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca-PRIN 2017	2019-2022	217.161	

Titolo progetto	PI Meyer	Bando e/o ente finanziatore	Anno inizio/fine	Finanziamento dipartimento universitario di afferenza (EUR)	Eventuale finanziamento AOU Meyer
Percorsi di standardizzazione diagnostici e terapeutici per l'uveite infiammatoria cronica della infanzia	Simonini	ABVVIE	2021-2022	24.000	
Piattaforme web specifiche per malattie auto-infiammatorie	Simonini	SOBI	2020-2021	24.000	
Progetto di transizione per sindrome auto-infiammatorie	Simonini	SOBI	2022-2023	24.000	
Qualità di vita in pazienti con Sindrome di Behcet	Simonini	Associazione SIMBA	2021-2022	6.000	
Quality of life and care compliance in juvenile chronic rheumatic diseases: a comparative prospective study in Pistoia	Simonini	Fondazione Cassa di Risparmio	2022-2024	64.599	
Sindromi auto-infiammatorie: correlazione genotipo-fenotipo	Simonini	Novartis	2022-2023	24.000	

Quesito 1f: specificazione del personale che svolge esclusivamente attività di ricerca, esclusivamente attività clinica e quello che svolge attività mista

Si procede di seguito a fornire i dati richiesti nel quesito; il personale considerato ricomprende tutti i professionisti ad oggi assegnati nelle strutture aziendali che erogano direttamente l'assistenza, in assenza di ambiti organizzati sanitari che operano in modo esclusivo sulla ricerca.

Dei 1.288 professionisti considerati, 207 (pari al 16,1%) svolgono attività mista mentre 38 (pari al 3,0%) svolgono esclusivamente attività di ricerca. L'individuazione del personale attribuito all'attività mista è basata sull'evidenza di figure "*research active*" (ossia professionisti che abbiano pubblicato almeno quattro articoli nel triennio 2019-2021) e/o che risultano PI in studi clinici.

L'**Allegato 1f.1** fornisce gli elenchi nominativi divisi per la struttura di appartenenza con l'indicazione del profilo professionale; di seguito la tabella riassuntiva del numero di professionisti per ciascuna categoria.

Tabella riassuntiva del numero di professionisti che svolgono esclusivamente attività clinica, esclusivamente attività di ricerca, e quelli che svolgono attività mista

	Solo clinica	Attività mista	Solo ricerca	TOTALE
AREA DEI DIRITTI BAMBINI E DELLE FAMIGLIE				
SERVIZIO PSICOLOGIA OSPEDALIERA PEDIATRICA SOSA	6	1	0	7
SERVIZIO SOCIALE OSPEDALIERO	3	0	0	3
TERAPIA DEL DOLORE E CURE PALLIATIVE SOSA	6	1	0	7
TOTALE	**15**	**2**	**0**	**17**
AREA DEI SERVIZI DELL'OSPEDALE				
ANATOMIA PATOLOGICA SOSA	0	3	0	3
DIAGNOSI PRENATALE DIFETTI CONGENITI SOSA	8	0	0	8
DIAGNOSTICA PER IMMAGINI SOC	45	5	0	50
FARMACIA OSPEDALIERA SOC	13	0	2	15
GENETICA MEDICA SOC	12	5	3	20
IMMUNOEMATOLOGIA, MEDICINA TRASFUSIONALE E LABORATORIO SOC	24	13	0	37
TOTALE	**102**	**26**	**5**	**133**

	Solo clinica	Attività mista	Solo ricerca	TOTALE
DIPARTIMENTO SPECIALISTICO INTERDISCIPLINARE				
DIPARTIMENTO SPECIALISTICO INTERDISCIPLINARE	30	0	0	30
AREA CHIRURGICA	***91***	***16***	***0***	***107***
CENTRO USTIONI SOSA	2	0	0	2
CHIRURGIA NEONATALE SOC	2	3	0	5
CHIRURGIA PEDIATRICA SOC	47	3	0	50
ODONTOIATRIA SOSA	12	0	0	12
OFTALMOLOGIA PEDIATRICA SOC	11	4	0	15
ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA PED. SOC	15	3	0	18
UROLOGIA PEDIATRICA SOC	2	3	0	5
AREA ATTIVITA' INTENSIVA E DELL'EMERGENZA	***233***	***25***	***0***	***248***
ANESTESIA E RIANIMAZIONE SOC	75	11	0	86
ENDOSCOPIA RESPIRATORIA SOSA	4	1	0	5
PRONTO SOCCORSO PEDIATRICO REGIONALE SOC	84	6	0	90
TERAPIA INTENSIVA NEONATALE SOC	70	7	0	77
AREA MEDICA	***163***	***63***	***12***	***238***
ALLERGOLOGIA SOSA	4	4	1	9
BRONCOPNEUMOLOGIA SOSA	7	2	0	9
CARDIOLOGIA PED E DELLA TRANSIZIONE	7	9	2	18
CLINICA PEDIATRICA SOC	3	10	0	13
CURE DEL BAMBINO CLINICAMENTE COMPLESSO SOSA	2	1	0	3
DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA SOC	14	4	1	19
FIBROSI CISTICA SOSA	9	7	2	18
GASTROENTEROLOGIA E NUTRIZIONE SOC	10	2	2	14
MALATTIE INFETTIVE SOC	7	5	0	12
NEFROLOGIA E DIALISI	9	4	2	15
PEDIATRIA MEDICA SOC	86	9	1	96

	Solo clinica	Attività mista	Solo ricerca	TOTALE
REUMATOLOGIA SOSA	5	6	1	12
TOTALE	**517**	**104**	**12**	**633**
CENTRO DI ECCELLENZA DI NEUROCHIRURGIA				
CENTRO DI ECCELLENZA DI NEUROCHIRURGIA	47	1	0	48
MAXILLO FACCIALE	1	0	0	1
NEUROANESTESIA E NEURORIANIMAZIONE SOC	9	1	0	10
NEUROCHIRURGIA FUNZIONALE E DELL'EPILESSIA SOC	1	1	0	2
NEUROCHIRURGIA PER L'ETA' DI TRANSIZIONE SOSA	0	1	0	1
NEUROCHIRURGIA SOC	8	4	0	12
OTORINOLARINGOIATRIA SOC	10	4	1	15
TOTALE	**76**	**12**	**1**	**89**
CENTRO DI ECCELLENZA DI NEUROSCIENZE				
CENTRO DI ECCELLENZA DI NEUROSCIENZE	0	0	1	1
LABORATORIO SCREENING NEONATALE SOSA	11	5	2	18
MALATTIE METABOLICHE E MUSCOLARI EREDITARIE SOC	6	6	0	12
NEUROLOGIA PEDIATRICA SOC	31	19	6	56
PSICHIATRIA DELL'INFANZIA E DELL'ADOLESCENZA E NEURORIABILITAZIONE	31	0	0	31
TOTALE	**79**	**30**	**9**	**118**
CENTRO DI ECCELLENZA DI ONCOLOGIA ED EMATOLOGIA				
NEURO ONCOLOGIA SOSA	6	3	4	13
ONCOLOGIA EMATOLOGIA TCSE E TERAPIA GENICA SOC	57	14	4	75
RICERCA DI BASE E TRASLAZIONALE IN ONCOEMATOLOGIA SOSA	0	0	1	1

	Solo clinica	Attività mista	Solo ricerca	TOTALE
TOTALE	**63**	**17**	**9**	**89**
ALTRE STRUTTURE				
ASSISTENZA INFERMIERISTICA SOC	35	3	0	38
UP DIETETICA	21	1	0	22
UP RIABILITAZIONE	10	8	0	18
AMBULATORI CENTRALIZZATI	11	0	0	11
BLOCCO OPERATORIO	64	0	0	64
DH CENTRALIZZATO	21	0	0	21
STRUTTURE TRASVERSALI	29	4	2	35
TOTALE	**191**	**16**	**2**	**209**
TOTALE	**1043**	**207**	**38**	**1288**

Il Meyer si è inoltre dotato di un primo nucleo di personale strutturato con competenze multidisciplinari impegnato nella gestione e nello sviluppo delle piattaforme trasversali di supporto alla ricerca e ricondotto nell'ultimo atto aziendale all'Area Operativa denominata "*Meyer Children's Research Institute*"; si segnala la presenza anche in questo gruppo di personale da considerare *research active* secondo il criterio sopramenzionato:

Nominativo	**Profilo professionale**	**Ruolo**	***Research active***
Simone Aveotti	Collaboratore Tecnico Professionale Cat. D	Posizione organizzativa, Centro Data Analytics e Informatica	
Alessio Fabbiano, PhD	Amministrativo	Incarico professionale presso il MCRI	
Vieri Lastrucci, MD	Medico	Referente, Servizio Malattie Rare Pediatriche	X
Matteo Lenge, PhD	Ingegnere	Referente organizzativo, Innovation Center	X

Maria Carmela Leo	Farmacista ospedaliero	Referente organizzativo, Ufficio Ricerca Clinica e Study Design	X
Katalin Majer	Collaboratore Tecnico Professionale Cat. D	Posizione organizzativa, Ufficio Promozione e Valorizzazione della Ricerca	
Kathleen S. McGreevy, PhD, MBA	Dirigente Ingegnere	Direttore Operativo MCRI, Responsabile Ufficio Partnership Strategiche e Innovazione	X
Marina Melandri	Amministrativo	Posizione Organizzativa, Ufficio Supporto Amministrativo e Gestione Grant	
Alessandra Pugi	Farmacista ospedaliero	Referente Organizzativo, Clinical Trial Office	X

Quesito 1g: relazione che specifichi le strutture e il personale del Meyer e strutture e personale che dipendono funzionalmente dall'Università, che consenta di capire ruoli e confini delle due istituzioni

L'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer (AOUM), come tutte le altre AOU toscane, non ha strutture e personale che dipendono funzionalmente dall'Università.

I professori e ricercatori che sono presenti nell'AOUM, in quanto acquisiti in essa per le attività di cura, cosiddetti "in afferenza assistenziale", dipendono a tutti gli effetti per l'attività assistenziale resa in favore dell'azienda dal Direttore Generale e sono inseriti all'interno dell'organizzazione con funzioni professionali e organizzative.

In tal senso, l'acquisizione di un professore o di un ricercatore in afferenza assistenziale comporta da parte del docente "l'opzione oraria", o meglio la definizione, delle ore settimanali che il medesimo dovrà dedicare alle attività assistenziali e di cura.

Per questo ambito, l'universitario deve raggiungere gli obiettivi affidati dal Direttore Generale, risponde sul proprio operato, è assoggettato alle regole che sono osservate dai colleghi dirigenti sanitari, e, in analogia, gode degli stessi diritti.

L'universitario, oltre al tempo dedicato alla cura della casistica pediatrica del Meyer, svolge altresì la propria attività di docente/ricercatore. In tal senso, l'integrazione tra le Università e Sistema Sanitario Regionale Toscano attraverso le Aziende Ospedaliero Universitarie - favorita dalla normativa regionale di riferimento - ha nel tempo

promosso relazioni ed attività comuni all'interno delle strutture ospedaliere ove la ricerca e la didattica sono state sviluppate al di là dell'appartenenza del personale ad essere interessato all'ambito più propriamente ospedaliero od a quello universitario, come attività comuni percepite come precipuo interesse da raggiungersi in sinergia indipendentemente dalla titolarità delle specifiche attività realizzate (in tal senso cfr. Tabella "*Finanziamenti ottenuti da personale universitario in afferenza assistenziale 2017-2022"* del Quesito 1e).

L'Università non ha quindi alcun ruolo gestionale all'interno dell'Azienda e non esistono strutture riconducibili all'Università e dalla stessa autonomamente gestite.

Riteniamo comunque, a completamento di quanto sopra evidenziato e che vuole essere la più chiara risposta al quesito posto, a fornire alcuni approfondimenti finalizzati a descrivere le relazioni tra il Sistema Sanitario Toscano e le Università Toscane.

Premessa

L'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer (AOUM) è un Ente del Servizio Sanitario Regionale della Toscana.

Il D. Lgs. n. 517/1999 ha regolato i rapporti tra Servizio Sanitario e Università, individuando i principi portanti quali l'integrazione delle attività assistenziali, formative e di ricerca svolte dal Servizio Sanitario Regionale e dalle Università.

Nella Toscana, il percorso istituzionale è effettuato attraverso la Legge regionale 24 febbraio 2005, n. 40 (**Allegato 1g.1**) ed ha portato le Università a partecipare a pieno titolo al Sistema sanitario regionale, non più attraverso l'istituto della convenzione, ma tramite la trasformazione delle Aziende Ospedaliere in Aziende Ospedaliero-Universitarie aventi autonoma personalità giuridica e facenti parte a pieno titolo del Servizio Sanitario Regionale della Toscana.

Legge regionale 24 febbraio 2005, n. 40

La Legge 40/2005 ha disciplinato, insieme ad altre finalità, l'organizzazione e l'ordinamento del servizio sanitario regionale (Art. 1). La programmazione in materia sanitaria e sociale è articolata su due livelli, regionale e locale (Art. 2).

Le aziende unità sanitarie locali, le aziende ospedaliero-universitarie e gli altri enti del servizio sanitario regionale concorrono, nella specificità propria del ruolo e dei compiti di ciascuna, allo sviluppo a rete del sistema sanitario attraverso la programmazione di area vasta (Art. 9). L'AOU Meyer partecipa, in relazione alle competenze assegnatele, alla programmazione delle tre aree vaste Toscana centro, Toscana nord-ovest, e Toscana sud-est diventando l'ospedale di riferimento per la gestione della casistica complessa in età pediatrica per l'intero ambito regionale.

Le università toscane contribuiscono, per quanto di competenza, all'elaborazione degli atti della programmazione regionale; un protocollo d'intesa tra la Giunta Regionale e le Università definisce, nel rispetto dell'autonomia organizzativa e delle rispettive priorità aziendali, le linee fondamentali delle attività di formazione, di assistenza clinica e di ricerca al fine di promuovere fra le aziende ospedaliero-universitarie una programmazione strategica coordinata (Art. 13).

Le aziende ospedaliero-universitarie sono organizzate secondo la disciplina di cui all'Art. 2 del d.lgs. 517/1999 e assicurano, relativamente alle attività specialistiche loro attribuite dagli strumenti della programmazione regionale, le prestazioni di ricovero, le prestazioni specialistiche ambulatoriali, le attività di emergenza e urgenza ospedaliera, organizzate in forma dipartimentale, le attività di ricerca clinica e preclinica, le attività didattiche legate al sistema regionale della formazione sanitaria, e le altre attività tipiche della facoltà di medicina e chirurgia connesse con le attività assistenziali (Art. 33).

L'AOU Meyer assicura inoltre, nell'ambito regionale, di concerto con il direttore della direzione regionale competente in materia di diritto alla salute per quanto attiene alla programmazione di area vasta ed i direttori generali delle aziende sanitarie, la funzione di riorganizzazione e coordinamento operativo della rete pediatrica regionale (Art. 33-bis).

Protocollo d'intesa tra Regione Toscana e le Università toscane

Il protocollo d'intesa tra la Regione Toscana e le Università degli Studi di Firenze, Pisa e Siena (DGR n. 1202/2017, **Allegato 1g.2**) ha disciplinato - all'interno del quadro della programmazione nazionale, regionale e di area vasta - le modalità di collaborazione tra la Regione e le Università per lo svolgimento delle attività integrate di assistenza, didattica e ricerca, nell'interesse congiunto della tutela della salute della collettività.

Ad oggi, l'integrazione tra il Servizio Sanitario Regionale ed il Sistema Universitario - realizzato per quanto riguarda l'ambito pediatrico attraverso l'AOU Meyer - e la collaborazione tra quest'ultimo e l'Università di Firenze nel perseguimento di obiettivi comuni, visti i diversi ma complementari fini, trova la sua concreta espressione nell'organizzazione descritta nello Statuto Aziendale del Meyer.

Statuto Aziendale del Meyer e organizzazione

Lo Statuto Aziendale del Meyer (Allegato 1.1 della domanda di riconoscimento) assicura le attività descritte nei precedenti capoversi attraverso un'organizzazione interna descritta nell'Assetto organizzativo dello statuto (Titolo 6) con gli strumenti organizzativi nello stesso declinati (Titolo 5). Tali strumenti sono in maniera

esclusiva da ricondursi all'Azienda medesima, trattandosi infatti di aree di attività aziendali in via esclusiva.

Non esistono strutture all'interno delle Aziende Ospedaliero-Universitarie che abbiano una dipendenza funzionale con le Università. Mentre in queste strutture possono avere un ruolo professionale e/o organizzativo anche docenti universitari in afferenza assistenziale, tali colleghi, analogamente ai professionisti ospedalieri, rispondono esclusivamente al Direttore Generale ed agli altri dirigenti aziendali a loro sovraordinati gerarchicamente.

Ciò premesso il professore universitario e il ricercatore, nella loro missione universitaria, devono effettuare anche attività di docenza e di ricerca. Orbene l'attività di docenza, a parte quella teorica in aula, viene effettuata nella gestione della casistica e, come tale, non può essere totalmente disgiunta dall'attività assistenziale prestata dal docente stesso. Pure l'attività di ricerca, anch'essa correlata spesso alla casistica trattata, rende essenziale la relazione con i pazienti.

Patrimonio edilizio

L'AOU Meyer si sviluppa, nell'edificio principale, su 19.550 mq di superficie di sua proprietà dedicata alle aree di assistenza e 2.470 mq di superficie dedicata alle aree di laboratorio dove viene effettuata anche attività di ricerca.

Il progetto di espansione "Meyer+", in via di realizzazione, aggiunge altri circa 10.000 mq di spazio di proprietà attraverso il nuovo Family Center (500 mq, inaugurato nel dicembre 2021), il Meyer Health Campus (4.600 mq, apertura prevista nell'autunno 2022) e il Parco della Salute (4.800 mq, apertura prevista nella primavera 2023).

Ulteriori 300 mq - dove oltre l'attività di laboratorio rivolto alla cura dei piccoli pazienti si sono sviluppati progetti di ricerca - sono resi disponibili alla ricerca presso il Cubo 2 (tramite la collaborazione con l'Università degli Studi di Firenze, proprietaria dei locali) ed il Cubo 3 (tramite un contratto di comodato d'uso con l'AOU Careggi, proprietaria dei locali).

Personale e incarichi

Al 31/12/2021, si riscontra la presenza di 292 unità di personale universitario tra cui professori, ricercatori ed altre figure universitarie da ricomprendersi nelle 1782 unità di personale rilevato in Azienda; la compagine universitaria quindi rappresenta il 16,4% del totale, ed è così composta:

- 4 professori ordinari e 16 professori associati in afferenza assistenziale
- 2 profilo funzionario tecnico
- 21 assegnisti, borsisti, dottorandi e ricercatori

- 249 specializzandi

La tabella seguente elenca il personale in afferenza assistenziale (professori e ricercatori) presso il Meyer nonché il loro ruolo nell'ospedale:

Nominativo	**Fascia**	**Ruolo**
Paola Allori	Ricercatore	Incarico professionale presso la SOC Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Chiara Azzari	Ordinario	Direttore, SOC Clinica Pediatrica
Simona Balestrini	Associato	Incarico professionale presso la SOC Neurologia Pediatrica
Carmen Barba	Associato	Responsabile, IntraSOC Laboratorio Neurofisiologia Clinica
Giovanni Beltrami	Associato	Direttore, SOC Ortopedia e Traumatologia Pediatrica
Elena Chiappini	Associato	Incarico professionale presso la SOC Malattie Infettive
Isacco Desideri	Ricercatore	Incarico professionale presso la SOC Diagnostica per Immagini
Luisa Galli	Associato	Direttore, Area Medica; Direttore, SOC Malattie Infettive
Eleonora Gambineri	Associato	Responsabile, IntraSOC Immunologia Oncologica
Flavio Giordano	Associato	Direttore, SOC Neurochirurgia Funzionale e dell'Epilessia
Renzo Guerrini	Ordinario	Direttore, Centro di Eccellenze Neuroscienze
Giuseppe Indolfi	Associato	Responsabile, IntraSOC Epatologia
Giancarlo La Marca	Associato	Direttore, SOSA Laboratorio Screening Neonatale

Paolo Lionetti	Ordinario	Direttore, SOC Gastroenterologia e Nutrizione
Lorenzo Masieri	Associato	Direttore, SOC Urologia Pediatrica
Antonino Morabito	Ordinario	Direttore, Area Chirurgica; Direttore, SOC Chirurgia Pediatrica
Francesco Morini	Associato	Direttore, SOC Chirurgia Neonatale
Amelia Morrone	Associato	Responsabile, IntraSOC Laboratorio Biologia Molecolare delle Malattie Neurometaboliche
Silvia Ricci	Ricercatore	Incarico professionale presso la SOC Immunologia
Zaccaria Ricci	Associato	Direttore, SOC Anestesia e Rianimazione
Paola Romagnani	Ordinario	Direttore, SOC Nefrologia e Dialisi
Gabriele Simonini	Associato	Direttore, SOSA Reumatologia
Stefano Stagi	Associato	Incarico professionale presso l'Intra-SOC Auxo-Endocrinologia Pediatrica
Sandra Trapani	Ricercatore	Responsabile di reparto, Pediatria Medica A
Augusto Vaglio	Associato	Responsabile, IntraSOC Unità Malattie Renali Immunomediate

Quesito 1h: se sono stati adottati regolamenti per la disciplina del Trial Office e dell'Ufficio di Trasferimento Tecnologico

Regolamenti per la disciplina del Clinical Trial Office

Il Clinical Trial Office (CTO) è un ufficio aziendale che promuove e supporta la ricerca clinica no-profit e profit in ambito pediatrico, seguendo le Good Clinical Practice e la normativa di riferimento in materia di sperimentazione clinica e deontologica.

Il CTO è stato istituito con deliberazione del commissario dell'AOU Meyer (Delibera n. 49/2014, **Allegato 1h.1**) in attuazione della delibera regionale sul "Programma per il

potenziamento del sistema toscano sperimentazione clinica" (Delibera n. 553/2014, **Allegato 1h.2**).

Il CTO opera sulla base di procedure operative standard (SOP, **Allegato 1h.3**) ed è dotato di un Regolamento approvato con deliberazione del Commissario n. 49 del 04.12.2014, e successivi aggiornamenti (Allegato **1h.4**), in linea con quanto richiesto dal documento AIFA "Requisiti minimi per la partecipazione al progetto AIFA per la qualità nelle sperimentazioni a fini non-industriali (non-profit)".

Le SOP, aggiornate periodicamente, rispondono ai requisiti di qualità fissati dall'Ufficio Qualità dell'AOU Meyer, in linea con Joint Commission International, e sono reperibili sulla intranet aziendale.

Le SOP e il Regolamento sono attualmente in fase di aggiornamento per adeguamento alla nuova organizzazione del Meyer Children's Research Institute e per integrazione con le altre funzioni aziendali coinvolte nella sperimentazione clinica (es. Unità di Fase I).

Al fine di facilitare la preparazione della documentazione necessaria per lo sviluppo e l'avvio di uno studio clinico il CTO ha elaborato una modulistica guida per gli sperimentatori. I ricercatori e altri stakeholders possono trovare informazioni e documenti sulla pagina web dedicata del CTO[3], attualmente in aggiornamento.

Regolamenti per la disciplina delle attività di gestione della proprietà intellettuale e del trasferimento tecnologico

Il Meyer si impegna a massimizzare i risultati delle attività di ricerca, assicurando che le innovazioni scientifiche abbiano un impatto concreto sul miglioramento della pratica clinica. L'azienda è titolare o co-titolare di domande di brevetto/brevetti e cerca attivamente di attrarre investimenti e costruire collaborazioni con partner industriali.

Nel luglio 2018 l'azienda ha aggiornato il regolamento sulla proprietà intellettuale (Delibera DG n. 356/2018, **Allegato 1h.5**), consultabile sul sito del Meyer[4] e sulla intranet aziendale nella sezione Regolamenti, in cui vengono delineati e regolati i processi, le procedure e gli strumenti relativi alle diverse fasi di protezione e valorizzazione dei risultati generati attraverso le diverse forme di ricerca sviluppate nel nostro ospedale. Il regolamento pone le basi per una maggior efficace tutela e promozione delle innovazioni proposte attraverso il loro rapido trasferimento tecnologico, per contribuire, ove possibile, a indirizzare le proprie applicazioni verso le esigenze assistenziali prioritarie in un'ottica di sostenibilità del sistema sanitario stesso e per il bene dei nostri piccoli pazienti.

[3] https://www.meyer.it/index.php/ricerca-e-innovazione/clinical-trial-office
[4] https://www.meyer.it/index.php/ricerca-e-innovazione/brevetti

La gestione dei diritti di proprietà intellettuale dell'AOU Meyer avviene di concerto con l'Ufficio Valorizzazione della Ricerca farmaceutica e biomedica (UVaR) istituito presso la Regione Toscana. Per la gestione operativa e il supporto alle attività di trasferimento tecnologico, è stata costituita l'Unità Brevetti. L'AOU Meyer ha inoltre stabilito una procedura finalizzata alla valorizzazione economica dei brevetti. L'elenco dei brevetti è consultabile sul sito del Meyer, nella sezione dedicata sopra citata.

Il nuovo Statuto aziendale, in vigore dal 01/02/2021, che sancisce la nascita del Meyer Children's Research Institute con l'obiettivo di creare un'organizzazione maggiormente strutturata che valorizzi le risorse disponibili, prevede tra le strutture che afferiscono all'istituto di ricerca un Ufficio di supporto al trasferimento tecnologico per mettere a sistema e rafforzare ulteriormente le azioni svolte dal Meyer in tale ambito. La costituzione effettiva e l'avvio formale dell'Ufficio di supporto al trasferimento tecnologico sono ancora in fase di realizzazione.

Si ritiene di evidenziare inoltre le altre piattaforme di supporto alla ricerca e all'innovazione garantite attraverso l'operato del Meyer Children's Research Institute: il supporto amministrativo specializzato, la promozione della partecipazione ai bandi e la gestione dei grant, consulenze specializzate nella ricerca clinica e il disegno di studi, la promozione dell'innovazione e lo sviluppo di partnership strategiche, e il supporto nell'informatica dedicata alla ricerca.

Quesito 1i: relazione sulla struttura di governance della ricerca ad oggi, con indicazione specifica delle figure professionali coinvolte in ciascun ruolo, completa dell'individuazione delle singole persone coinvolte nei diversi ruoli

Introduzione

La struttura di governance per la gestione delle attività di ricerca e innovazione è descritta nell'Atto Aziendale (Allegato 1.1, domanda di riconoscimento), adottato il 1 febbraio 2021.

Il ruolo strategico in relazione alla ricerca è affidato in primis al **Direttore Generale** ed alla **Direzione Aziendale**. Il Direttore Generale ha la rappresentanza legale dell'Azienda, assicura il perseguimento della mission aziendale[5] e garantisce il governo complessivo coadiuvato dal **Direttore Amministrativo** e dal **Direttore Sanitario** (Art. 14). La Direzione Aziendale è la sede di governo ove sono definite le

[5] La cura e il benessere dei bambini, un'assistenza clinica integrata con la didattica, la ricerca scientifica nonché l'erogazione delle attività formative necessarie al trasferimento delle competenze pediatriche a studenti, specializzandi e operatori pediatrici. (Art. 3)

strategie e le politiche aziendali sulla base della pianificazione nazionale e regionale ed è verificato il corretto impiego delle risorse assegnate rispetto al raggiungimento degli obiettivi prefissati attraverso lo svolgimento delle funzioni di indirizzo e controllo (Art. 40).

La Direzione Aziendale è altresì supportata dal **Collegio di Direzione** composto dalle figure rappresentative delle professionalità sanitarie di maggior rilievo oltre al **Coordinatore Scientifico per la Ricerca** ed il Coordinatore Scientifico per la Didattica. Il Collegio di Direzione supporta la Direzione Aziendale nella programmazione e valutazione delle attività tecnico sanitarie e di quelle ad alta integrazione sanitaria, con particolare riferimento alla appropriatezza dei percorsi diagnostico-assistenziali, alla formulazione dei programmi di formazione, di ricerca e di innovazione, ed alla valutazione dei risultati conseguiti (Art. 16).

La più puntuale gestione strategica coniugata all'operatività è ricondotta al **Meyer Children's Research Institute** (MCRI), una specifica Area[6] operativa dedicata alla ricerca (Art. 58.1). La gestione operativa di detta area è affidata al **Direttore Operativo** (Art. 58.2), integrato nello Staff del Direttore Generale.

Gli organismi del MCRI sono il **Comitato Scientifico Strategico** e la **Commissione Scientifica Internazionale**.

Meyer Children's Research Institute (MCRI)

Il MCRI costituisce la macrostruttura aziendale con la quale, attraverso specifica organizzazione e l'incontro tra le problematiche cliniche e le conoscenze tecnico-scientifiche, si favorisce la promozione di soluzioni innovative utili a migliorare l'assistenza pediatrica. Il MCRI mira altresì a creare un'organizzazione maggiormente strutturata che valorizzi le risorse attualmente disponibili e indichi le direttrici di crescita del Meyer in ambito scientifico potenziando le attività scientifiche e promuovendo la simbiosi con gli obiettivi di cura. (Art. 58.1)

La dinamicità dell'area è assicurata anche attraverso ambiti organizzativi di servizio, distinti da quelli ordinariamente garantiti nell'Azienda, specificatamente destinati a supportare le peculiari attività di competenza. (Art. 56)

Coordinatore Scientifico per la Ricerca

Il Coordinatore Scientifico per la Ricerca coordina la definizione delle linee di indirizzo scientifico nonché i rapporti sinergici con l'Università degli Studi di Firenze per la dimensione scientifica accademica. Il Coordinatore si fa altresì promotore delle prassi

[6] L'Area costituisce lo strumento organizzativo che ricomprende attività cui ricondurre i macro processi, le linee di produzione, i percorsi operativi tipici tra loro affini e riconducibili agli ambiti amministrativo, tecnico e professionale, delle professioni sanitarie e di supporto sanitario alla cura. (Art. 39.2)

che consentono di coniugare, in maniera pervasiva e sistemica, la clinica di avanguardia con la ricerca. Definisce, in collaborazione con il Direttore Operativo del MCRI, il Piano Strategico Triennale per la ricerca. Il Coordinatore Scientifico è nominato dal Direttore Generale, di concerto con il Rettore, tra i Professori di prima fascia in afferenza assistenziale presso l'Azienda. Il Coordinatore Scientifico presiede e coordina il "Comitato Scientifico Strategico" e partecipa alla "Commissione Scientifica Internazionale". (Art. 58.3)

Comitato Scientifico Strategico e Commissione Scientifica Internazionale

Il Comitato Scientifico Strategico assicura la guida scientifica necessaria a tracciare le strategie del Meyer negli ambiti di competenza, assicurandone l'armonia con quelle assistenziali e della formazione. E' composto da 5 membri: il Coordinatore Scientifico con funzioni di Presidente e altri 4 componenti, leader riconosciuti nella ricerca e innovazione nell'Azienda, nominati dal Direttore Generale, di concerto con il Rettore, e individuati tra il personale dirigente e i professori universitari in afferenza assistenziale.

La Commissione Scientifica Internazionale fornisce gli indirizzi di sviluppo ottimale per assicurare che il Meyer Children's Research Institute svolge le attività di competenza in linea con le migliori pratiche internazionali. La Commissione è presieduta dal Direttore Generale ed è composta da direttori responsabili della gestione della ricerca e dell'innovazione in centri di eccellenza a livello mondiale o Direttori Generali o assimilati individuati sino ad un numero massimo di 5 e nominati dal Direttore Generale. Il Direttore Operativo del Meyer Children's Research Institute partecipa alle riunioni dei suddetti organismi e ne garantisce l'operatività. (Art 58.4)

Direttore Operativo del Meyer Children's Research Institute

Il Direttore Operativo del MCRI assicura la gestione delle piattaforme di supporto alla ricerca e all'innovazione e in particolare la supervisione operativa delle seguenti dimensioni: promozione, valorizzazione e gestione della ricerca e grant; ricerca clinica e study design; innovazione, trasferimento tecnologico e partnership strategiche; ricerca sulle malattie rare; data analytics e informatica dedicata alla ricerca. Il Direttore Operativo si raccorda per gli aspetti di competenza tecnico-gestionale con la Direzione Amministrativa. Elabora, in collaborazione con il Coordinatore Scientifico, il Piano Strategico Triennale per la ricerca; partecipa con gli uffici competenti e la Direzione Aziendale alla stesura del Piano di Investimenti Tecnologici; promuove inoltre il coinvolgimento attivo e informato dei pazienti nei processi aziendali per la ricerca. Il Direttore Operativo è un dirigente con competenze

in materia di organizzazione della ricerca, innovazione, relazioni internazionali e sviluppo di piani strategici. (Art. 58.2)

Di seguito l'elenco nominativo associato ai ruoli sopra descritti:

- Direttore Generale	Dott. Alberto Zanobini
- Direttore Amministrativo	Dott. Tito Berti
- Direttore Sanitario	Dr.ssa Francesca Bellini, MD
- Coordinatore Scientifico per la Ricerca	Prof. Renzo Guerrini, MD
- Collegio di Direzione:	Prof.ssa Chiara Azzari, MD Dr.ssa Francesca Bellini, MD Dott. Tito Berti Prof. Gianpaolo Donzelli, MD Dr. Claudio Favre, MD Dr. Lorenzo Genitori, MD Dott. Mirco Gregorini Prof. Renzo Guerrini, MD Dr. Massimo Resti, MD
- Direttore Operativo MCRI	Ing. Kathleen McGreevy, PhD, MBA

Quesito 1j: relazione sulla partecipazione del Meyer a progetti di ricerca multicentrici

I dati della presente relazione vengono ricavati dalla piattaforma regionale CE-ONLINE, alimentata dalla Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico Pediatrico Regionale della Toscana e che quest'ultima utilizza per le proprie funzioni e per la gestione degli studi clinici. Nel corso del quinquennio 2017-2021 sono stati attivati presso l'AOU Meyer un totale di 395 studi clinici.

Gli studi multicentrici rappresentano il 67% ed i monocentrici il 33% sul totale. L'AOU Meyer è stata individuata come centro coordinatore nel 35% degli studi multicentrici.

Di seguito la distribuzione degli studi multicentrici in base alla tipologia di studio:

- 49% Osservazionali senza farmaco o dispositivo medico
- 29% Interventistico con farmaco
- 9% Campioni biologi
- 5% Osservazionali con farmaco
- 4% Interventistico con altro intervento

- 3% Interventistico con dispositivo medico

Gli studi multicentrici con promotori no profit rappresentano il 70% del totale rispetto agli studi multicentrici profit (30%). Per quanto riguarda gli studi multicentrici indipendenti, l'84% di essi risulta essere multicentrico nazionale, mentre il residuo (16%) è di carattere internazionale. L'AOU Meyer è risultato promotore No-Profit nella maggior parte degli studi indipendenti nazionali, 54 studi, che rappresentano circa il 35% del totale degli studi multicentrici nazionali indipendenti. Per quanto riguarda il rimanente 65% degli studi no profit multicentrici nazionali, i principali promotori sono rappresentati da: Istituti di Ricerca (25%), Aziende Ospedaliere (17%), Associazioni e Società Scientifiche (16%) e Università (8%).

Le tipologie di studi multicentrici maggiormente promosse da enti privati sono le sperimentazioni cliniche farmacologiche, seguite dagli studi osservazionali con farmaco, mentre i promotori no-profit promuovono principalmente studi osservazionali senza farmaco o dispositivo medico, seguiti dagli studi su campioni biologici.

Sempre prendendo come riferimento gli studi multicentrici, le tre aree terapeutiche maggiormente rappresentate sono la Neurologia, l'Oncoematologia e la Reumatologia con rispettivamente il 16%, 12% e 7% degli studi rispetto al totale.

Nell'ambito della neurologia sono stati attivati nel corso del quinquennio 2017-2021 un totale di 51 studi, di cui 42 multicentrici e 9 monocentrici. Dei 42 studi multicentrici in 20 casi la neurologia dell'AOU Meyer è stata centro coordinatore. Di questi 20, si distinguono 8 no-profit e 12 profit.

Nell'ambito dell'oncoematologia sono stati invece attivati nel corso del quinquennio 2017-2021 un totale di 34 studi, di cui 31 multicentrici e 3 monocentrici. Dei 31 studi multicentrici, la maggior parte (23 studi) sono studi indipendenti. L'oncoematologia dell'AOU Meyer è stata individuata come centro coordinatore in 8 studi multicentrici su 31.

Nell'ambito della reumatologia sono stati attivati nel corso del quinquennio 2017-2021 un totale di 21 studi, di cui 18 multicentrici e 3 monocentrici. La reumatologia dell'AOU Meyer è stata selezionata come centro coordinatore in 4 studi multicentrici. Come nel caso dell'oncoematologia, anche in questa area terapeutica la maggior parte degli studi sono indipendenti (14).

Complessivamente negli ultimi 5 anni si è assistito ad un trend in rialzo delle richieste di valutazioni di studi clinici multicentrici, passando da 31 studi valutati nel 2017, a 55 studi valutati nel 2019 fino ad arrivare a 74 studi nel 2021. Il trend degli studi multicentrici è comunque in linea con quello generale, dove si è passati da 53 studi nel 2017 al 105 nel 2021.

Quesito 1k: elenco delle attrezzature e facilities dedicate alla ricerca con individuazione della proprietà delle stesse secondo lo schema di cui all'allegato 2

L'elenco delle attrezzature e facilities dedicate alla ricerca con individuazione della proprietà delle stesse è fornito nell'**Allegato 1k.1**.

Quesito 2a: relazione sulle modalità di erogazione delle prestazioni sanitarie a favore di altre strutture sanitarie della Regione Toscana e acquisizione di eventuale schema tipo di convenzione

In riferimento a quanto richiesto si fa presente che la L.R. Toscana n. 40/2005 (**Allegato 1g.1**, in particolare agli articoli 74 e 75) regolamenta i rapporti tra le Aziende Sanitarie componenti il Sistema Sanitario Regionale per quanto riguarda l'erogazione di prestazioni sanitarie.

Ricordiamo, sintetizzando, che le Aziende Ospedaliero-Universitarie ricevono la remunerazione delle prestazioni sanitarie erogate attraverso il riconoscimento economico da parte delle Aziende Sanitarie Territoriali presso le quali risiede il paziente preso in carico in base a dei tariffari/nomenclatori definiti dalla Regione Toscana. In tutti questi casi non è necessaria alcuna convenzione perché le prestazioni sono rese all'assistito direttamente secondo i normali canali di assistenza normativamente previsti dalla LRT e dalla conseguente organizzazione per l'erogazione dei servizi sanitari. Le stesse modalità di erogazione delle prestazioni e le relative modalità di remunerazione valgono anche per i pazienti extraregione.

L'AOU Meyer, attraverso i flussi informativi regionali, rendiconta le prestazioni sanitarie sia in regime di ricovero che ambulatoriali erogate ai piccoli pazienti residenti in Toscana al fine dell'attivazione delle "compensazioni fra aziende sanitarie" per l'ottenimento della relativa remunerazione economica correlata all'attività; analogamente, per le prestazioni erogate ai piccoli pazienti extra-regione, attraverso compensazioni al livello nazionale, viene riconosciuta analoga remunerazione economica da parte di Regione Toscana.

E' necessario altresì segnalare altre forme di collaborazione tra l'AOUM e le altre aziende sanitarie toscane laddove risulti necessario acquisire alcune prestazioni specifiche che non vengano effettuate nell'Azienda richiedente e che sono necessarie per la gestione di un paziente preso in carico (si pensi a specifici esami laboratoristici, esami strumentali, consulenze, ecc.). A mero titolo esemplificativo si ipotizzi la necessità, durante il ricovero di un paziente presso l'Azienda Toscana Centro, di effettuare uno specifico esame di laboratorio disponibile esclusivamente presso l'AOUM. In questo caso l'AOUM eseguirà la prestazione emettendo apposita fattura direttamente all'Azienda richiedente. Questo tipo di attività potrà avvenire

saltuariamente o, in caso di necessità continuative, attraverso una specifica convenzione tramite la quale sarà possibile disciplinare in modo puntuale le modalità organizzatorie e economiche del rapporto.

Si segnala come anche l'AOU Meyer in specifici ambiti acquisisca/fornisca prestazioni da/a altri soggetti del sistema sanitario; queste forme di collaborazione sono promosse dalla Regione Toscana con logiche di efficientamento dei servizi e realizzazione di economie di scala.

Si citano a titolo esemplificativo le seguenti convenzioni con:

- l'Azienda Toscana Centro per gli esami tossicologici (Delibera 014.20; Allegato 2a.1, rinnovata per un ulteriore anno con Delibera 516.20; Allegato 2a.2) - convenzione passiva,
- l'Azienda USL Toscana Nord per consulenze di chirurgia ed urologia pediatrica (Delibera 065.22; Allegato 2a.3) - convenzione attiva,
- l'Azienda AOU Senese per le prestazioni specialistiche in ambito neurochirurgico (Delibera 078.22; Allegato 2a.4) - convenzione attiva.

Le relazioni tra le aziende ai fini dell'acquisizione di specifiche prestazioni avviene anche con strutture sanitarie non toscane. Per meglio far comprendere l'attività richiamata, si citano sinteticamente i rapporti convenzionali con:

- l'ASST Spedali Civili di Brescia per l'esecuzione di prestazioni laboratoristiche di neurogenetica (Delibera 131.22; Allegato 2a.5) - convenzione attiva,
- l'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII di Bergamo per la lettura delle biopsie epatiche in pazienti affetti da epatopatie rare e complesse (Delibera 500.21; Allegato 2a.6) - convenzione passiva.

Quesito 2b: descrizione dettagliata delle procedure diagnostiche, terapeutiche e chirurgiche innovative

L'AOU Meyer considera di valenza strategica l'obiettivo di promuovere l'introduzione tempestiva nei processi di diagnosi e cura di procedure innovative che siano effettivamente utili al miglioramento dei servizi erogati, della qualità e sicurezza delle prestazioni e della soddisfazione dei propri assistiti nonché degli stessi operatori/professionisti.

La termoterapia laser interstiziale (LITT) nelle terapie neurochirurgiche delle malattie del sistema nervoso centrale.

L'uso in neurochirurgia del laser con tecnica interstiziale (LITT Laser Interstitial Thermal Therapy) è approvato per l'impiego sul paziente in Europa dal 2018 ma già applicata da un maggior numero di anni negli Stati Uniti.

Alcuni tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) non sono resecabili chirurgicamente per la sede in cui sono localizzati, in quanto un intervento micro-neurochirurgico tradizionale rischierebbe di compromettere aree cerebrali eloquenti.

Il trattamento laser mini-invasivo di ablazione permette di trattare tumori cerebrali di piccole/medie dimensioni, non facilmente raggiungibili con la chirurgia convenzionale. Avvalendosi di una tecnica di stereotassi, ossia di controllo e direzionalità nei 3 piani dello spazio, guidata da sistemi computerizzati e dalla mano del chirurgo è possibile inserire, nel contesto delle lesioni, una fibra laser molto sottile che concentra l'energia del laser in maniera controllabile e predicibile, in una zona limitata di tessuto provocandone la distruzione.

I vantaggi di questa tecnica sono rappresentati dalla mininvasività, che consente la realizzazione di una incisione chirurgica di circa 2 cm rispetto ad alcune decine di centimetri, la riduzione drastica (al di sotto dell'1%) della necessità di trasfusioni di emocomponenti, la riduzione al minimo della rasatura dei capelli, la riduzione dei giorni di degenza.

In Europa, ad oggi sono state complessivamente eseguite più di 200 procedure in diversi paesi. La letteratura scientifica disponibile, con particolare riferimento all'ambito pediatrico, documenta risultati incoraggianti in termini di efficacia.

All'Ospedale Pediatrico Meyer questo trattamento è stato fino ad ora offerto a cinque piccoli pazienti affetti da tumore cerebrale. In prima giornata post-operatoria tutti i bambini erano vigili, neurologicamente invariati rispetto al preoperatorio, in grado di alimentarsi, di alzarsi, e di andare a giocare in ludoteca.

I risultati a distanza nei casi trattati hanno confermato l'attesa con progressiva riduzione della lesione correlata alla risoluzione sia della reazione evolutiva del tessuto trattato che della reazione simil infiammatoria-edematosa del tessuto circostante.

L'applicazione della procedura tecnologica richiede un'importante collaborazione interdisciplinare fra neurochirurgia, anestesiologia, rianimazione, neuro-radiologia, infermieri di sala operatoria e di radiologia nelle fasi di pianificazione, esecuzione e follow-up.

Inoltre è necessario definire accuratamente gli step organizzativi del percorso assistenziale che prevede il posizionamento della fibra laser in sala operatoria con il sistema robotizzato Autoguide Medtronic ed il successivo trasferimento nella sala della Risonanza Magnetica per l'esecuzione di una scansione di studio, l'attivazione della luce laser e l'acquisizione continua di una immagine di RM che viene trasformata, ogni tre secondi, in una mappa termica aggiornata.

La stereo-elettroencefalografia intracerebrale nella chirurgia dell'epilessia

Circa il 30% dei pazienti affetti da epilessia, in particolare in età pediatrica, sviluppa un'epilessia farmaco-resistente che può beneficiare di un trattamento chirurgico finalizzato a rimuovere la zona epilettogena identificata mediante esplorazioni non invasive (Video-EEG di superficie, RM ad alto campo, RM encefalo funzionale con studio DTI/trattografia) o invasive in circa il 25% dei casi (Stereo-EEG, strip e griglie subdurali).

In ambito pediatrico le patologie tipicamente associate alla epilessia farmaco-resistente includono tumori cerebrali di basso grado (Long term Epilepsy Associated Tumors – LEATS o Low-Grade Tumors associated with Epilepsy), displasie corticali focali o più diffuse, patologie emisferiche (Sturge-Weber Syndrome, emimegaloencefalia, encfealite di Rasmussen, danni emisferici diffusi per ischemie o traumi cerebrali), amartoma ipotalamico.

Le procedure chirurgiche possono essere di resezione, disconnessione, palliative e di neuromodulazione.

In circa un quarto dei soggetti, le indagini cliniche, elettrofisiologiche e di imaging, non consentono di definire univocamente la zona epilettogena (concetto anatomo-funzionale). In questi casi si può ricorrere alla Stereo Elettroencefalografia (stereo-EEG), tecnologia diagnostica d'avanguardia basata su registrazione di EEG intracerebrale. Si inseriscono all'interno dell'encefalo, in specifiche aree della corteccia e della sostanza bianca sottocorticale, pre-determinate sulla base delle pregresse evidenze non invasive, 10-18 elettrodi di profondità in grado di registrare l'attività elettrica cerebrale nell'area circostante, effettuando un "campionamento" intracranico tridimensionale di una qualità molto superiore in termini di rapporto segnale-rumore rispetto al tradizionale EEG.

L'acquisizione e l'analisi di questi segnali incrementa la precisione nell'individuazione della zona epilettogena contribuendo a definire una chirurgia resettiva potenzialmente più efficace. La procedura di stereo-EEG necessita l'implementazione di sistemi di visualizzazione e posizionamento di tool intracranici ad elevata precisione, che consentono di raggiungere target anatomici specifici, localizzati anche in profondità, e che assicurano di definire traiettorie avascolari e ridurre il rischio di complicanze. A questo scopo accoppiamo neuroimaging multimodale avanzato a sistemi di robotica stereotassica ad altissima precisione. Dal maggio 2016 è disponibile al Meyer il sistema Neuromate (Renishaw, http://www.renishaw.com/en/neuromate-stereotactic-robot--10712), un robot stereotassico costituito da un braccio passivo con cinque gradi di libertà che permette di individuare un punto d'ingresso (entry-point) e uno di arrivo (target) all'interno dell'encefalo, definendo una traiettoria precisa lungo la quale effettuare la procedura di inserimento degli elettrodi di profondità. La traiettoria viene precedentemente

pianificata sulle sequenze di neuroimmagini attraverso il software Neuroinspire. L'introduzione di tecniche di robotica e di neuroimaging ha consentito di migliorare notevolmente la sicurezza degli interventi e ridurne drasticamente i tempi di esecuzione. Gli stessi elettrodi di registrazione possono essere utilizzati per realizzare termoablazioni mirate.

Presso l'Ospedale Pediatrico Meyer, è attivo dal 2006 il programma di Chirurgia dell'Epilessia che è stato sviluppato secondo un approccio multidisciplinare integrato strutturato in equipe plurispecialistica con neurochirurghi, neurologi, neuroradiologi, neuroanestesisti. In questo periodo, escludendo gli interventi di asportazione di lesioni cerebrali esordite con singole crisi epilettiche, sono stati operati 235 bambini con il 66,8% (n.157 pz) di guarigione dall'epilessia (Engel Class I) con mantenimento della terapia farmacologica e di questi il 52,3% con sospensione completa dei farmaci antiepilettici (Engel Class IA). Per quanto riguarda le esplorazioni invasive, sono state eseguite 32 Stereo-EEG in 31 pazienti; di cui 19 con il supporto del robot stereotassico Renishaw-Neuromate.

Messa a punto e applicazione di una strategia di medicina personalizzata per le malattie renali

Le malattie renali genetiche rappresentano una percentuale significativa di casi di malattia renale cronica. Si conoscono ormai circa 700 geni che possono causare malattie renali, con fenotipi spesso simili tra malattie diverse, rendendo le diagnosi cliniche spesso impossibili e la scelta terapeutica molto difficile. Le tecniche di sequenziamento esteso come l'esoma aumentano la probabilità di effettuare la diagnosi corretta, ma l'interpretazione dei risultati e i costi rappresentano i maggiori problemi per la loro implementazione nella pratica clinica di routine.

Nell'AOU Meyer, presso la struttura di Nefrologia, abbiamo sviluppato l'utilizzo dell'analisi genetica dei pazienti con malattie renali mediante tecniche di sequenziamento esteso su coorti altamente selezionate (sindrome nefrosica resistente agli steroidi o acidosi tubulare renale distale). Successivamente, per migliorare l'efficienza della diagnosi, abbiamo messo a punto e brevettato (FI2013A000303) la preparazione di colture di cellule staminali renali dalle urine dei pazienti. Queste cellule possono essere preparate dal paziente stesso e differenziate in varie tipologie di cellule renali, incluse quelle che esprimono la proteina mutata. Avendo lo stesso genoma del paziente, queste colture possono essere utilizzate per studi funzionali ogniqualvolta al test genetico vengano identificate delle varianti di significato clinico sconosciuto.

L'utilizzo di tale metodica innovativa, più economica e rapida rispetto alle induced pluripotent stem cells (iPSC), ci ha consentito di aumentare in maniera sostanziale

l'efficienza della diagnosi genetica nei pazienti affetti da sindrome nefrosica steroido-resistente.

Per migliorare ulteriormente la procedura di medicina personalizzata, abbiamo poi istituito un "board" multidisciplinare (nefrologo genetista, genetista e patologo) che rivaluta la clinica del paziente e dei familiari sulla base delle varianti identificate all'esoma (fenotipizzazione inversa), e suggerisce eventuali test funzionali da effettuare sulle colture cellulari personalizzate. Abbiamo esteso questa procedura diagnostica innovativa a tutti i bambini con nefropatie e negli ultimi due anni abbiamo analizzato 402 pazienti, con tasso di diagnosi genetica del 70% (il tasso ad oggi riportato è del 10-30% su casistiche selezionate). La nostra procedura consente di identificare la causa genetica della malattia renale e con riformulazione della diagnosi clinica in circa 1/3 dei pazienti. La conseguenza più importante è che possiamo scegliere la terapia più appropriata, modificando prognosi. Infine, una nostra analisi recente ha dimostrato come questa procedura diagnostica innovativa riduca i costi per il sistema sanitario.

Il successo della nostra strategia di medicina personalizzata ha spinto la Regione Toscana a finanziare un progetto di ricerca (Progetto NIKE) che consente a tutti i pazienti affetti da malattie renali della nostra regione di avere accesso a questa procedura presso il nostro centro. La Commissione Europea ha finanziato l'implementazione e l'estensione della procedura in Europa grazie ad un progetto di ricerca competitivo.

Terapia con cellule CAR-T

La terapia CAR-T ("Chimeric Antigen Receptor T-cell" ovvero "Cellule T esprimenti un Recettore Chimerico per antigene") è emersa negli ultimi anni come una immunoterapia innovativa che rientra tra le terapie avanzate (nella lotta contro i tumori ematopoietici) frutto dei progressi scientifici nel campo della biotecnologia cellulare e molecolare

Le cellule CAR-T vengono generate in maniera personalizzata ovvero utilizzando i linfociti T, estratti dal sangue del paziente, che vengono sottoposti ad un procedimento di ingegnerizzazione genetica in vitro per esprimere recettori ricombinanti (CAR Recettore dell'Antigene Chimerico) in grado di riconoscere un antigene specifico presente sulla superficie delle cellule tumorali.

Le terapie CAR-T rappresentano la prima forma di terapia genica approvata per il trattamento della leucemia linfoblastica B e di alcune forme aggressive di linfoma non-Hodgkin. In particolare, la leucemia linfoblastica acuta rappresenta la neoplasia più frequente nei pazienti di età inferiore a 15 anni e anche se la prognosi sia attualmente buona (Overall Survival fino a circa il 90% con gli attuali schemi

terapeutici), circa il 15-20% dei pazienti sviluppa una recidiva e di questi il 60-80% riesce ad ottenere una seconda remissione con terapia di seconda linea. Nonostante ciò, i pazienti che sviluppano una recidiva midollare precoce (entro 30 mesi dalla diagnosi) hanno una prognosi severa anche se la remissione viene consolidata con un trapianto allogenico di CSE (Locatelli et al. 2012).

Le CAR-T rappresentano un'ulteriore opzione terapeutica per i pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B che non abbiano mai risposto alla chemioterapia, o che siano in recidiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche o dopo almeno 2 linee di chemioterapia (prodotto approvato: Tisagenlecleucel - KYMRIAH).

I dati di efficacia disponibili evidenziano risultati promettenti. L'uso della terapia negli ultimi anni è stato associato ad una remissione completa della leucemia nell'81% dei pazienti e di questi circa l'80% dei casi risulta libero da malattia a distanza di 6 mesi dall'infusione mentre il 76% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T risulta in vita a distanza di un anno dal trattamento.

La terapia con CAR-T è però gravata da un rischio di eventi avversi anche gravi come la sindrome da rilascio di citochine (CRS - Cytokine release syndrome) e reazioni avverse neurologiche, in alcuni casi potenzialmente pericolosi per la sopravvivenza (ICANS - Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).

Dal maggio del 2020, presso l'Ospedale Pediatrico Meyer sono stati trattati con terapia CAR-T due pazienti, numerosità in linea con l'incidenza epidemiologica attesa del Centro per questa tipologia di casistica. Un paziente ha avuto una remissione completa a distanza di quasi 2 anni; il secondo paziente è andato incontro a recidiva a dopo 5 mesi dall'infusione.

L'ospedale Meyer con il Centro di Ematologia e Oncoematologia è accreditato per la prescrizione e la somministrazione di questo tipo di terapia sulla base della elevata specializzazione del Centro nel trattamento delle leucemie e della organizzazione dell'intero percorso di cura basata sulla integrazione multidisciplinare di professionisti (oncologo, oncologo-trapiantologo, medico trasfusionale neurologo, medico terapia intensiva, farmacista, infermieri TMO etc). La produzione e somministrazione di una terapia CAR-T include infatti una serie di fasi che comprendono la valutazione dei criteri di eleggibilità del paziente, la richiesta all'azienda produttrice (con registrazione su Registro AIFA dei farmaci sottoposti a monitoraggio), il work up pre-leucoaferesi, la leucoaferesi, la Bridging Therapy, la chemioterapia pre-trattamento (linfodepletiva di condizionamento), l'infusione delle cellule CAR-T, il monitoraggio e la gestione dei possibili eventi avversi (CRS e ICANS) precoci e del follow up a breve e lungo termine. Altri elementi fondamentali della procedura, effettuati nel Laboratorio di Immunoematologia e Medicina trasfusionale dell'AOU Meyer, includono la raccolta mediante leucoaferesi di linfociti prelevati dal

sangue del paziente, manipolazione minima, criopreservazione, validazione di conformità del prodotto agli standard qualitativi e quantitativi previsti ed il successivo invio alla struttura che si occuperà della ingegnerizzazione genetica e della manipolazione estesa.

Terapia genica per l'atrofia muscolare spinale (SMA)

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia genetica rara autosomico-recessiva, con degenerazione progressiva degli alfa-motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei motori del troncoencefalo che causa una progressiva ipotonia, debolezza e atrofia muscolare, di gravità variabile (Keineth C, et al, 2021)

La SMA è la prima causa genetica di mortalità infantile, con una incidenza compresa tra 1/6000 a 1/10000 nati vivi (lo studio pilota "Screening neonatale per l'Atrofia Muscolare Spinale", condotto in Toscana su 20.00 neonati arruolati, ha evidenziato un'incidenza di 1 su 4000 nati).

Sono riconosciute quattro diverse forme definite in base all'età di esordio e alla massima tappa motoria acquisita (SMA I-II-III-IV). La SMA I, o malattia di Werdnig-Hoffman, è la forma più grave, ne sono affetti circa il 50-60% dei pazienti (Markowitz et al., 2004) e si manifesta entro i primi 6 mesi di vita. I pazienti non acquisiscono la posizione seduta autonoma e l'aspettativa di vita è mediamente di 8-10 mesi e il decesso avviene entro i 2 anni nel 68% ed entro i 4 anni nell'82% (Zerres K et al., 1995). La SMA II, o malattia di Dubowitz, colpisce il 30% dei pazienti SMA, esordisce tra i 6 e i 18 mesi. I pazienti raggiungono la posizione seduta autonoma ma non acquisiscono la statica eretta e l'aspettativa di vita non è marcatamente ridotta ma scoliosi e infezioni respiratorie ricorrenti complicano il decorso.

La SMA di tipo III, o malattia di Kugelberg-Welander, è la forma più lieve e più rara, con esordio dopo i 18 mesi, e implica una aspettativa di vita normale con disabilità variabile.

La SMA di tipo IV, ha esordio tardivo fino ad età adulta e aspettativa di vita normale ma con disabilità variabile (Arnold WS, et al, 2015).

Le SMA sono dovute a perdita di funzione biallelica del gene SMN1 (survival motor gene 1), localizzato sul cromosoma 5 (5q13); nel 97-98% dei pazienti sono assenti entrambe le copie del gene per delezione o conversione genica; le piccole mutazioni si osservano nel 2-3% dei pazienti, in genere in eterozigosi composta con la delezione dell'altro allele. Nello stesso locus di SMN1 è presente un gene altamente omologo, gene SMN2, un gene di backup ma che per effetto di meccanismo di splicing sintetizza per il 50%-90% una proteina incompleta che viene rapidamente degradata. Il numero di copie SMN2 varia nella popolazione, generalmente tra 2 e 4. È stata dimostrata la correlazione tra numero di geni SMN2 e gravità clinica della SMA ed è stato osservato

che l'80% dei pazienti SMA I presenta una o due copie del gene SMN2, l'82% dei pazienti SMA II presenta due o tre copie di SMN2 e il 96% dei pazienti SMA III ne possiede tre, quattro o più copie.

Fino a poco tempo fa, il trattamento della SMA era esclusivamente sintomatico, ma negli ultimi anni l'approccio è stato drasticamente modificato dall'avvento delle terapie con oligonucleotidi antisenso e della terapia genica.

La prima terapia genica per SMA (Onasemnogene abeparvovec - Zolgensma) con vettore adenovirale (AAV9) ricombinante, incompetente per la replicazione, contenente il cDNA per il gene umano SMN1 è stata approvata dalla FDA nel maggio 2019. Dopo un anno l'EMA ha concesso l'approvazione condizionale per il trattamento di pazienti SMA.

L'AIFA ha concesso l'approvazione e la rimborsabilità per onasemnogene abeparvovec (nota n. 631, del 10 marzo 2021), inserendolo nella categoria dei farmaci innovativi prescrivibili a pazienti con diagnosi genetica (mutazione bi-allelica nel gene SMN1 e fino a 2 copie del gene SMN2) o diagnosi clinica di SMA di tipo I con estensione fino a 13,5 kg di peso).

I risultati derivanti dagli studi clinici ed anche i dati provenienti da altre esperienze di real-world, documentano l'efficacia ed il profilo complessivo di sicurezza del farmaco soprattutto se la terapia è iniziata precocemente. E' quindi cruciale diagnosticare la SMA in fase presintomatica mediante screening neonatale per ottenere i massimi benefici clinici e raggiungere traguardi motori appropriati all'età. In Regione Toscana, a seguito dei risultati di un progetto pilota di 2 anni, è stata formalizzata (DGRT n.796 del 02/08/2021) l'estensione del panel di patologie oggetto di screening neonatale obbligatorio con inclusione della SMA.

L'AOU Meyer con la struttura organizzativa di Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie è riconosciuta quale Centro regionale autorizzato alla prescrizione e somministrazione del farmaco Zolgesma nella SMA e riveste anche la funzione di Coordinamento Regionale del sistema screening neonatale.

Presso l'ospedale Meyer sono seguiti 23 pazienti con SMA, di cui 6 diagnosticati con screening neonatale. Dalla data di approvazione di Zolgesma, 5 pazienti sono stati trattati, di cui due naive e tre pazienti sottoposti precedentemente a infusioni intratecali di Nusinersen. I risultati osservati confermano l'efficacia della terapia genica per la SMA, in grado di modificare in modo significativo la storia naturale di questi bambini, soprattutto se iniziata precocemente, soprattutto in epoca neonatale, evidenziando ulteriormente il ruolo cruciale dello Screening Neonatale per SMA condotto nel nostro Ospedale.

Il trattamento con terapia genica viene effettuato in corso di ricovero ed è articolato in una serie di attività che in sintesi sono rappresentate da indagini laboratoristiche per

confermare l'eleggibilità al trattamento, dall'inserimento dei dati specifici sul Registro di monitoraggio AIFA, dal trattamento immunomodulante pre- e post infusione per attenuare la risposta immunitaria al capside AAV9, dall'infusione endovenosa del farmaco seguita da un attento monitoraggio clinico, laboratoristico e con scale funzionali standardizzate.

Diagnostica cardiologica avanzata non invasiva

Le cardiopatie congenite rappresentano le malformazioni più frequenti, presenti in circa 1% dei nati vivi. La diagnosi precoce, nella vita fetale o nel periodo neonatale è cruciale per una corretta gestione del paziente e per poter assicurare una prognosi ottimale.

Presso l'AOU Meyer è stata recentemente implementata un'attività di diagnostica cardiologica non invasiva mediante tecniche avanzate di TC e RM (CMR) con cui è possibile diagnosticare anomalie congenite dell'anatomia cardiaca che riguardano le malformazioni del situs atriale, della concordanza atrio-ventricolare e ventricolo-arteriosa, i difetti interatriali e interventicolari, le anomalie dei ritorni venosi sopra cardiaci e infracardiaci, le anomalie coronariche e dei grandi vasi.

Inoltre, con le metodiche più recenti di post processing, quali il 3D modelling e la realtà virtuale, si possono realizzare modelli tridimensionali del cuore utili per comprendere al meglio le caratteristiche dell'anomalia e simulare l'eventuale procedura chirurgica o interventistica, migliorandone l'esecuzione e la riuscita. In tal modo è possibile evitare procedure diagnostiche invasive come il cateterismo cardiaco, precedentemente considerato gold standard diagnostico in cardiologia pediatrica.

Mediante CMR è anche possibile studiare dettagliatamente le anomalie del muscolo cardiaco tipiche di cardiomiopatie ipertrofiche, infiammatorie, dilatative, restrittive, metaboliche e aritmogene.

Rilevante è la possibilità di eseguire con RM 4D flow il mappaggio vettoriale per studi dell'emodinamica vascolare intra e extracardiaca in tutti i distretti vascolari evitando ancora studi invasivi come il cateterismo e fornendo l'accesso a parametri emodinamici innovanti (quali streamlines, vortici, linee di turbolenza, shear stress di parete), inaccessibili con le precedenti tecniche di diagnostica cardiologica.

Di seguito si illustrano sinteticamente le tecniche di acquisizione di CMR e TC cardiaca disponibili presso l'ospedale Meyer.

- Risonanza magnetica cardiaca (CMR)

  Gli studi sono realizzati con RM 1.5T, dotata di software specifico per cardio-imaging. I pazienti possono usufruire della metodica per lo studio delle cardiopatie congenite o acquisite e delle cardiomiopatie congenite o acquisite

dalla nascita all'età adolescenziale. Gli esami sono eseguiti in veglia o sedazione. Quando necessario l'esame prevede contrasto a base di gadolinio IV.

Le principali categorie delle sequenze di CMR impiegate valutano:

- l'anatomia cardiaca e dei grandi vasi all'interno del torace
- l'anatomia delle vene sistemiche e polmonari
- l'analisi funzionale e dimensionale delle camere cardiache con parametri classici e avanzati (strain e myocardial displacement)
- l'analisi tissutale con sequenze standard (T1 BB, T2Bb, LGE) e tecniche avanzate di mapping tissulare (T1 e T2 mapping)
- l'analisi della perfusione miocardica e polmonare
- l'analisi non invasiva di parametri emodinamici di flusso tramite tecnica innovativa 4DFlow al livello intracardiaco e in tutti i distretti vascolari toracici.

- TC cardiaca

  I pazienti con cardiopatie congenite o acquisite sono studiati con TC Dual energy con largo detettore di recente introduzione.

  Gli esami sono eseguiti in veglia. Le caratteristiche della TC Dual energy (detettore 16 cm capace di acquisire con una sola rotazione in modalità assiale pari a 256 immagini con slice da 0.625 mm) consentono di ridurre al minimo necessario la sedazione quando necessaria.

  L'esame prevede l'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto iodato.

  I principali protocolli TC consentono di valutare:

  - l'anatomia intracardiaca nel caso di cardiopatie congenite complesse
  - l'anatomia dei grandi vasi e delle strutture venose
  - l'anatomia delle arterie coronarie

Con software avanzati di post processing si realizzano modelli 3D a partire dai dati acquisiti, volti alle discussioni interdisciplinari per la gestione medico-chirurgica del paziente.

In questa fase iniziale, sono stati realizzati oltre 50 esami di CRM e circa n. 10 TC cardiache consentendo in tutti una definizione diagnostica completa e non invasiva e delle più appropriate strategie terapeutiche medico-chirurgiche.

Diagnostica genetico molecolare mediante next generation sequencing applicata alle malattie neurologiche e neurometaboliche

Il Laboratorio di Neurogenetica e il Laboratorio di Tecnologie Molecolari e Bioinformatiche (MoBiT), tutti impegnati nella diagnostica genetico molecolare di

malattie rare del sistema nervoso, operano sinergicamente in attività strettamente integrate che permettono la traslazione dei risultati ottenuti alla pratica diagnostica, anche dopo rapido passaggio attraverso circuiti internazionali di ricerca, e viceversa, con ottimizzazione delle risorse disponibili.

Il Laboratorio di Neurogenetica effettua analisi neurogenomiche al fine di identificare varianti patogenetiche, sia germinali che somatiche, responsabili di disordini del neurosviluppo, e in particolare di encefalopatie con epilessia e deficit cognitivo, malformazioni dello sviluppo cerebrale, disturbi neurometabolici, mediante sequenziamento massivo parallelo.

Il laboratorio MoBiT si occupa sia delle analisi bioinformatiche necessarie ai fini diagnostici, che di effettuare approfondimenti sulle nuove metodologie molecolari e bioinformatiche nel contesto delle neuroscienze con finalità di avanzamento delle conoscenze verso malattie di nuova definizione, valutandone il possibile trasferimento nella pratica diagnostica più avanzata.

Il volume annuale di analisi genomiche condotte sui pazienti e gestite sinergicamente dai due laboratori è pari a circa 1200 pannelli genici, 500 esomi e 50 genomi, cui si sommano circa 1000 analisi genomiche complementari effettuate sui genitori dei pazienti (approccio trio: probando, padre e madre). Le indagini vengono eseguite sia su pazienti ricoverati che su campioni o famiglie inviati da altri centri con un rapporto fra indagini regionali e extraregionali di 1:9. Alla base della expertise del laboratorio e della sua centralità in ambito nazionale nello studio delle patologie studiate è la veloce transizione dei dati dalla clinica alla ricerca e viceversa in un settore in cui la distinzione fra ricerca e clinica è molto sfumata e dinamica. Questo modus operandi ha consentito l'individuazione di varie nuove entità cliniche e delle alterazioni genetiche causative, la loro inclusione fra le patologie umane mendeliane e la loro più ampia individuazione mediante inclusione nelle attività di screening diagnostico a livello globale.

I dati ottenuti con le diverse piattaforme -omics dal Laboratorio di Neurogenetica e dal Laboratorio MoBiT vengono utilizzati, oltre che ai fini diagnostico-molecolari, anche con finalità di ricerca, individuando i pathway molecolari e le varianti di maggiore interesse così da orientare e ottimizzare gli studi funzionali necessari. Questo processo di valorizzazione viene effettuato tramite valutazioni in silico, mediante sistemi web-based di patient matchmaking e con l'analisi e integrazione di "big data" genomici prodotti da progetti europei ed internazionali di cui i laboratori fanno parte (Epi25 ed European Reference Network: ITHACA ed EpiCARE). La ri-analisi periodica dei dati genomici dei pazienti «unsolved», ovvero privi di diagnosi molecolare, permette l'identificazione di nuovi determinanti genetici di malattia, processo effettuato sia in house, ad esempio con algoritmi capaci di identificare copy number variations o varianti somatiche a bassa frazione allelica, che nel contesto di

un progetto europeo specifico (Solve-RD). In conclusione, l'analisi sinergica dei dati prodotti e dei risultati ottenuti, grazie anche all'interazione con il Laboratorio di Neurobiologia e con quello di Biologia Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, consentono di ampliare le conoscenze genomiche e funzionali sull'eziopatogenesi dei disordini del neurosviluppo permettendo, in alcuni casi, anche interventi di medicina di precisione.

Centro IMAGO 7 per l'imaging di risonanza magnetica a campo Ultra Alto (7 Tesla)

La attuale configurazione tecnologica del sistema di Risonanza Magnetica designato SIGNA7T, unico in Italia con questa potenza di campo, centro delle attività del consorzio IMAGO7 cui la AOU Meyer aderisce come socio fondatore, è frutto di un aggiornamento tecnologico finanziato mediante progetti di sviluppo del Ministero della Salute (progetti Conto Capitale e progetti di Rete MISE, con Destinatari Istituzionali l'IRCCS Stella Maris e la Rete Pediatrica IDEA) e con contributo IMAGO7 (Enti associati IRCCS Stella Maris, AOU Meyer, Università di Pisa; IRCCS Medea; AOU Pisana-Cisanello). Rispetto alla precedente configurazione, il sistema ha mantenuto il solo Magnete, che è unico e specifico del sito IMAGO e per questo designato come SIGNA7T-Pisa. Nell'ultimo anno rappresentanti IMAGO7 hanno condotto una istruttoria con la Direzione Generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure - Ufficio VI-Sperimentazione clinica dei dispositivi medici del Ministero della Salute, che ha permesso sostanziali integrazioni in ambito clinico e tecnico con formulazione di parere non ostativo alla notifica di indagine clinica con dispositivo medico non marcato CE, denominato "Apparecchiatura di risonanza magnetica a 7T modello SIGNA7T-Pisa, effettuata ai sensi del D. Lgs. 46/1997. Questa procedura ci consente di proseguire con la sperimentazione per studi sull'uomo, nonostante la RM 7T non sia contemplata nella attuale normativa nazionale per le procedure di autorizzazione in non dotata di marchio CE. Il modello RM SIGNA7T-Pisa, dispositivo medico oggetto dell'indagine IMAGO7-003-2020, è l'evoluzione tecnologica dei sistemi precedenti (IMAGO7-001-2012 e IMAGO7-002-2017) ed è il dispositivo per cui verrà richiesta la conformità CE ai fini della applicazione alla diagnostica su patologie cerebrali. Considerando che il parere non ostativo all'indagine ha durata di 5 anni, questa risulta essere l'ultima richiesta di indagine clinica per questo dispositivo all'Ufficio VI, in quanto ottenuta la marcatura CE, il dispositivo rientrerà nella normativa in materia di RM stabilita con la Legge 160 del 7/8/2016.

Il dispositivo è utilizzato in patologia umana in soggetti di età superiore agli 8 anni, anche seguiti presso la AOU Meyer, al fine di valutarne l'efficacia e il guadagno diagnostico rispetto a dispositivi di ordine inferiore su patologie cerebrali, mantenendo il cronoprogramma delle progettualità ministeriali, e verificare

approfonditamente l'esito delle prestazioni secondo quanto notificato all' Uff VI. Lo studio ora in corso, in aperto, è finalizzato alla valutazione di performance e sicurezza del modello SIGNA7T. Ai fini della valutazione clinica del dispositivo, come parte integrante della valutazione della conformità dello stesso, è richiesto dall'Uff VI del Ministero che lo studio includa soggetti su base volontaria ma senza esclusione di patologia, su segnalazione dei clinici e ricercatori degli enti afferenti a IMAGO7. I soggetti in età evolutiva (da 8 a 25 anni) sono autorizzati all'interno del Protocollo "La Risonanza Magnetica a ultra alto campo nella caratterizzazione di potenziali biomarker diagnostici e prognostici per la patologia neurologica centrale e periferica dell'età evolutiva" (progetto numero FSM-7T-01, autorizzato dal Comitato Etico Pediatrico della Regione Toscana - CEPR) - di tipo neoplastico, infettivo, tossico-metabolico, infiammatorio, degenerativo, traumatico, malformativo, vascolare o epilettico. Questo progetto include come centri coinvolti tutti gli IRCCS pediatrici della Rete "IDEA" e il Meyer e garantisce l'accesso alla RM 7T a soggetti in età evolutiva, arruolati con consenso informato e polizza assicurativa. Questi studi non riguardano caratteristiche di prestazione e sicurezza dell'apparecchiatura (come per il precedente modello di dispositivo e da note Ministeriali DGDMF/I.5.i.m.2/2016/1095 e DGDMF/I.5.i.m.2/2016/1107) ma sono diretti alla individuazione del valore aggiunto diagnostico del 7T rispetto al 3T ed hanno pertanto valenza tecnico diagnostica comparativa in preparazione per le indicazioni alla base delle attività di diagnostica clinica successiva all'ottenimento del marchio CE. A questo fine gli studi condotti su soggetti in follow-up presso l'AOU Meyer hanno già individuato specifici ambiti clinici di superiorità del 7T nel settore clinico delle malformazioni della corteccia cerebrale in generale e delle displasie corticali epilettogene di interesse chirurgico in particolare, fornendo anche indicazione dei reperti anatomici di maggiore rilevanza chirurgica ed hanno contribuito alla formulazione di raccomandazioni sull'uso della diagnostica ad alto campo per queste patologie. Questi contributi sono reperibili negli elenchi delle pubblicazioni della AOU Meyer.

Quesito 2c: relazione sul processo di valutazione delle tecnologie da acquisire (specificando se in linea con la metodologia di Health technology assessment)

Le tecnologie sanitarie hanno rappresentato un'importante sfida ed un arricchimento costante per l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, indispensabile per fornire le risposte, qualificate ed efficaci, ai "bisogni di salute" espressi dai pazienti affetti da patologie diagnosticabili nel periodo neonatale e perinatale, dai pazienti pediatrici, dai pazienti che sono risultati in età pediatrica e giovanile affetti da malattie croniche e che hanno bisogno di essere seguiti nel tempo.

Le acquisizioni di apparecchiature vengono effettuate dopo attente valutazioni, condotte con un approccio metodologico che si ispira all'Health Technology Assessment - cioè attraverso un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo, con l'obiettivo di valutare gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia *a priori* che durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società - anche quando le singole apparecchiature sono state oggetto di donazione da parte di associazioni, enti e soggetti privati che hanno manifestato in questo modo il fattivo supporto all'ospedale ed all'assistenza sanitaria ai pazienti pediatrici.

La valutazione preliminare per definire la pianificazione degli investimenti è parte integrante della pianificazione delle acquisizioni e costituisce un elemento essenziale per le procedure di acquisto, sia quelle affidate ad Estar (ente al quale sono affidate per normativa regionale le funzioni per svolgere per nostro conto le procedure di approvvigionamento di beni e servizi), sia per le acquisizioni effettuate attraverso Consip od altre modalità. L'organizzazione del team aziendale per gli acquisti di tecnologie sanitarie è stato implementato con operatori formati e caratterizzati non solo da esperienza professionale specifica, ma anche da forti motivazioni ed aggiornamento professionale costante, attento alle nuove metodologie di valutazione ed ai principi ispiratori della *Evidence Based Medicine*.

L'attività di valutazione preventiva, fortemente voluta dalla Direzione Aziendale, è stata condotta tenendo in considerazione anche gli spazi a disposizione, le necessità installative e gli aspetti organizzativi e gestionali conseguenti.

Le apparecchiature e le tecnologie introdotte non hanno mai richiesto, di per sé, l'incremento del personale sanitario, ma di fatto reso possibile una miglior fruizione delle capacità professionali e la possibilità di erogare quanti più servizi possibili ottimizzando i processi.

La Direzione Aziendale nelle valutazioni strategiche, nella pianificazione e nella realizzazione delle acquisizioni è supportata da diversi organi ed uffici interni tra cui Ufficio Direzione, Pianificazione - Investimenti ed Area Tecnica, Health Technology Innovation Management, Rischio Clinico, Comitato di Budget e dalla Commissione Aziendale Approvvigionamenti Sanitari.

Quest'ultima è stata istituita con Deliberazione del Direttore Generale n. 141 del 22 marzo 2018; si tratta di un organismo multidisciplinare che si riunisce periodicamente ed ha il ruolo di:

- contribuire alla corretta istruttoria delle richieste di approvvigionamento ed alla valutazione preliminare di tutti i dispostivi medici di nuova

introduzione, provvedendo alle valutazioni di merito secondo metodologie oggettive tenendo conto anche della corretta introduzione dei dispositivi nei percorsi sanitari appropriati per massimizzarne l'efficacia;

- contribuire agli approfondimenti preliminari per valutare l'utilizzo di materiali e dispositivi di consumo connessi all'introduzione di apparecchiature e tecnologie sanitarie, supportando i professionisti e gli operatori sanitari nelle valutazioni di opportunità ed efficacia con metodologie oggettive (HTA, disinvestimento, cost-saving, Ebm);
- contribuire alla disseminazione delle informazioni relative alle valutazioni HTA su tecnologie sanitarie effettuate dagli enti ed organismi regionali, nazionali ed internazionali preposti;
- contribuire al costante monitoraggio dei consumi e dei costi legati a farmaci e dispositivi medici;
- monitorare e controllare le forniture di farmaci e dispositivi medici e verificare costantemente le modalità di conservazione e di mantenimento della loro disponibilità;
- espletare le funzioni di organismo collegiale preposto alla valutazione delle istanze per l'acquisizione attraverso Estar dei prodotti diversi da quelli aggiudicati con l'opportuno coinvolgimento dei Direttori delle Aree del Dipartimento Interdisciplinare, dei Centri di Eccellenza e delle Aree sanitarie direttamente afferenti la Direzione Sanitaria interessati;
- contribuire al buon andamento delle attività ospedaliere, mantenere sotto controllo le modalità di appropriata acquisizione e supportando le iniziative per il controllo dei costi dei farmaci e dei dispositivi medici, collaborando con gli organismi deputati e la Direzione Aziendale nella formulazione di programmi in grado di razionalizzare ed attivare strategie utili per affrontare le problematiche connesse ad un uso corretto, sicuro ed efficace di tutti i farmaci ed i dispositivi medici.

La Commissione Aziendale Approvvigionamenti Sanitari cura l'istruttoria delle pratiche per la richiesta di introduzione di dispositivi medici innovativi all'apposita Commissione HTA regionale per i Dispositivi Medici e segue, per conto della Direzione, la pubblicazione e la disseminazione dei prodotti HTA rilasciati a livello regionale e nazionale.

ALLEGATO 2

Risposte ai quesiti posti dalla Commissione di Valutazione per il riconoscimento del carattere scientifico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze a seguito della richiesta del 28 marzo u.s.:

INDICE

Quesito 3a: elenco di 150 pubblicazioni in cui siano evidenziati gli autori del Meyer nella posizione di primo, secondo e ultimo autore, a prescindere dall'Impact Factor prodotto in relazione ai singoli lavori **2**

Quesito 3b: elenco del personale che supporta il coordinatore scientifico dell'Azienda, con indicazione della relativa qualifica **2**

Quesito 3a: elenco di 150 pubblicazioni in cui siano evidenziati gli autori del Meyer nella posizione di primo, secondo e ultimo autore, a prescindere dall'Impact Factor prodotto in relazione ai singoli lavori

Sulla base della richiesta sopra riportata - attraverso l'unito **Allegato 3a.1** - si trasmette l'elenco di 150 pubblicazioni a prescindere dall'Impact Factor prodotto in relazione ai singoli lavori.

Gli autori con affiliazione Meyer sono indicati in grassetto, nonché sottolineati se autore *corresponding*.

Quest'elenco di 150 pubblicazioni è estrapolato da quello complessivo delle 756 pubblicazioni prodotte dal Meyer nello stesso periodo.

Quesito 3b: elenco del personale che supporta il coordinatore scientifico dell'Azienda, con indicazione della relativa qualifica

La finalità istituzionale della ricerca scientifica viene perseguita in un'ottica di pieno coordinamento tra le varie funzioni aziendali coinvolte e descritte nella precedente risposta al Quesito 1i.

Il Coordinatore Scientifico per la Ricerca viene affiancato, per quanto concerne la più puntuale gestione strategica, coniugata all'operatività delle attività di supporto alla ricerca e l'innovazione, dall'Area Operativa del Meyer Children's Research Institute (MCRI), la cui gestione è affidata al Direttore Operativo (Ing. Kathleen McGreevy), integrato nello Staff del Direttore Generale.

Il MCRI è attualmente composto da un primo nucleo di personale strutturato con competenze multidisciplinari, meglio individuato nella tabella che segue:

Nominativo	**Profilo professionale**	**Ruolo**
Kathleen S. McGreevy, PhD, MBA	Dirigente Ingegnere	Direttore Operativo MCRI, Responsabile Ufficio Partnership Strategiche e Innovazione
Simone Aveotti	Collaboratore Tecnico Professionale Cat. D	Posizione organizzativa, Centro Data Analytics e Informatica
Alessio Fabbiano, PhD	Collaboratore Amministrativo Cat. D	Incarico professionale presso il MCRI
Vieri Lastrucci, MD	Dirigente Medico	Referente, Servizio Malattie Rare Pediatriche

Matteo Lenge, PhD	Collaboratore Tecnico Ingegnere Cat. D	Referente organizzativo, Innovation Center
Maria Carmela Leo	Dirigente Farmacista	Referente organizzativo, Ufficio Ricerca Clinica e Study Design
Katalin Majer	Collaboratore Tecnico Professionale Cat. D	Posizione organizzativa, Ufficio Promozione e Valorizzazione della Ricerca
Marina Melandri	Collaboratore Amministrativo Cat. D	Posizione Organizzativa, Ufficio Supporto Amministrativo e Gestione Grant
Alessandra Pugi	Dirigente Farmacista	Referente Organizzativo, Clinical Trial Office

Il Coordinatore Scientifico si avvale inoltre di una segreteria dedicata (Responsabile: Elisa Ancilotti, Assistente Amministrativo Cat. C).