

PROGETTO ECM DI FORMAZIONE SUL CAMPO-TRAINING INDIVIDUALIZZATO

Diagnostica avanzata e assessment laboratoristico nella NMOSD
30 settembre 2026 – 29 settembre 2027

SEDE: Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Vanvitelli - Via S.M. Di Costantinopoli, 104 80138 Napoli, Italia

OBIETTIVO FORMATIVO: Documentazione clinica. Percorsi clinico-assistenziali diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura (3)

RESP. SCIENTIFICO: Dott.ssa Elisabetta Signoriello

TUTOR: Dott.ssa Elisabetta Signoriello, Dott. Mirko Degioannis

RAPPORTO TUTOR/DISCENTI: 1:5

N. PAX: 10

ORE ATTIVITA' FORMATIVE: 8 ore/settimana per 46 settimane: 368 ore totali

N. CREDITI ASSEGNATI: 50

RAZIONALE SCIENTIFICO:

La Neuromielite Ottica (NMOSD) è una malattia autoimmune rara, cronica e gravemente invalidante del sistema nervoso centrale che colpisce prevalentemente il nervo ottico e il midollo spinale, determinando perdita della funzione visiva e motoria. In Italia si stima una prevalenza in linea con i dati europei di patologia rara, in cui fino al 70-80% dei pazienti presenta anticorpi patogenetici anti-Acquaporina 4 (anti-AQP4 IgG), responsabili dell'astrocitopatia autoimmune e del conseguente danno demielinizzante secondario. La malattia può insorgere a qualsiasi età, mostra una spiccata prevalenza nel sesso femminile e presenta un'elevata severità clinica, con attacchi acuti ricorrenti che possono causare cecità o tetraplegia/paraplegia fin dalle prime manifestazioni.

Nonostante i costanti progressi scientifici, permangono criticità rilevanti nella gestione della NMOSD, tra cui spiccano il ritardo diagnostico, l'eterogeneità gestionale (spesso legata alla complessa diagnosi differenziale con la Sclerosi Multipla o con i disordini associati alla glicoproteina oligodendrocitaria della mielina - MOGAD) e le difficoltà nella presa in carico multidisciplinare. L'ottimizzazione del percorso del paziente passa inevitabilmente attraverso un corretto utilizzo e una precisa interpretazione dei test laboratoristici ad alta sensibilità e dei biomarcatori di neurodegenerazione. Integrare in modo sinergico le competenze cliniche e biologico-diagnostiche è l'unico modo per ridurre i ritardi terapeutici e garantire un'assistenza di precisione e personalizzata.

Bisogno Formativo e Necessità del Centro

L'attuale assetto organizzativo della struttura non prevede la presenza di un laboratorio di analisi interno. Questa condizione rende indispensabile l'avvio di un percorso formativo mirato e specialistico direttamente sul campo. Il progetto risponde alla necessità di colmare questo gap strutturale attraverso il trasferimento di competenze avanzate da parte di un tutor biologo esperto, che guiderà l'intero team clinico della struttura.

I contenuti di questo percorso non sono puramente teorici, ma hanno un carattere altamente specifico e fondamentale per l'attività clinica quotidiana. La formazione del personale è finalizzata a raggiungere tre obiettivi strategici e interconnessi:

1. **Potenziare le capacità diagnostiche interne:** consentendo ai professionisti di muoversi con autonomia e precisione nella stratificazione biologica e sierologica del paziente (pazienti AQP4-positivi vs. sieronegativi).
2. **Ottimizzare il monitoraggio clinico:** fornendo gli strumenti culturali e metodologici per valutare in modo scientifico e della sicurezza biologica l'evoluzione della patologia e lo stato dei pazienti in corso di trattamento con i nuovi farmaci monoclonali.
3. **Sviluppare le basi per la ricerca:** trasferire le competenze biologiche e metodologiche necessarie per pianificare, avviare e condurre eventuali studi clinici futuri.

Il presente progetto di Formazione Sul Campo (FSC) mira quindi a sviluppare competenze avanzate nel Centro di Neurologia, favorendo la diagnosi precoce e il miglioramento dell'efficienza assistenziale attraverso un training individualizzato e pratico.

Obiettivi Formativi

Al termine del percorso formativo verranno acquisite conoscenze (sapere), competenze (saper fare) e capacità di relazione (saper essere) con particolare riferimento ai seguenti ambiti:

- **Approccio Diagnostico e di Monitoraggio:**
 - Comprendere il ruolo cruciale del dato di laboratorio e del siero/liquido cefalorachidiano (LCR) nella diagnosi e nel follow-up della NMOSD.
 - Conoscere approfonditamente il panorama dei test disponibili e le tecniche analitiche immunologiche avanzate.
 - Interpretare correttamente i profili anticorpali specifici (anti-AQP4 e anti-MOG).
 - Integrare in modo efficace i dati clinici, neuroradiologici (risonanza magnetica) e biomolecolari per una valutazione complessiva del paziente.
- **Organizzazione del Lavoro e Ricerca:**
 - Applicare i primi principi della medicina di precisione nella NMOSD per una migliore stratificazione della popolazione afferente al centro.
 - Migliorare l'appropriatezza prescrittiva dei test diagnostici specialistici, riducendo la frammentazione dei percorsi.
 - Acquisire le competenze metodologiche di base per l'impostazione di protocolli di ricerca e studi clinici.
 - Ottimizzare l'utilizzo delle risorse sanitarie della struttura.
- **Criteri Organizzativi del Centro:**
 - Definire priorità e responsabilità di ogni membro del team clinico all'interno del percorso diagnostico-terapeutico d'urgenza.
 - Sviluppare e applicare procedure operative standardizzate, note a tutto il team e facilmente consultabili per la gestione degli attacchi e degli screening vaccinali.
 - Approfonditamente la conoscenza degli strumenti di sorveglianza e follow-up biologico del paziente.

Metodologia Didattica

Il percorso adotta un approccio teorico-pratico interamente calato nella sede dell'attività clinica quotidiana. Il tutor biologo affiancherà i discenti durante la loro operatività, mettendo a disposizione la propria esperienza specifica e discutendo collegialmente i casi e i dati in ciascuna fase del lavoro.

Livello di Competenza e Sostenibilità

Il corso mira a un livello di apprendimento di alta complessità, con l'obiettivo strutturale di radicare nel centro scientifico una competenza specifica, autonoma e sostenibile nel tempo, superando il limite dell'assenza del laboratorio interno. Al termine del progetto, tutor e discenti redigeranno un report congiunto sulle attività svolte e sulle aree di miglioramento, con l'obiettivo di validare una flowchart descrittiva del percorso ottimale del paziente.

Miglioramenti Attesi sulle Competenze dei Partecipanti

Al termine del corso ogni partecipante avrà potenziato il proprio bagaglio culturale e pratico, ottenendo:

- Capacità di interazione e collaborazione attiva nel lavoro di gruppo multidisciplinare (Neurologia, Neuroradiologia, Oftalmologia).
- Ottimizzazione dei tempi di gestione, invio dei campioni biologici ed interpretazione delle procedure diagnostiche e di monitoraggio nell'ambulatorio delle malattie demielinizzanti.
- Acquisizione delle dinamiche di funzionamento ottimale del team in relazione alla diagnostica avanzata e alla sicurezza immunologica.
- Stesura, implementazione e validazione interna di Procedure Operative Standard (SOP) specifiche per il Centro.

PROGRAMMA SCIENTIFICO:

Il programma si svolgerà dal 30 settembre 2026 al 29 settembre 2027 ed è articolato in 46 settimane per un totale di 8 ore formative a settimana per 368 ore formative totali.

Tempo dedicato	Attività formativa
2 ore	Premessa educativa: presentazione del corso di formazione, delle sue fasi, della sua struttura, dei suoi obiettivi, dei suoi strumenti di valutazione Dott. Mirko Degioannis Dott.ssa Elisabetta Signoriello
2 ore	Assessment dei discenti, individuazione del livello di competenza iniziale e dei fabbisogni formativi specifici; verifica dell'organizzazione del Centro di Neurologia e della presenza e relativa modalità di gestione di eventuali procedure specifiche Dott. Mirko Degioannis Dott.ssa Elisabetta Signoriello
4 ore	che si ritengono necessari per la gestione del progetto di formazione (punteggi clinici di disabilità come EDSS, test della funzione visiva, scale di affaticamento, protocolli neuroradiologici, Linee Guida IPND di riferimento, schede di lavoro...) Dott. Mirko Degioannis Dott.ssa Elisabetta Signoriello

352
ore

1. Biomarcatori emergenti nella NMOSD

- miRNA circolanti associati all'attivazione astrocitaria
- Citochine e profili immunitari (focus su IL-6, BAFF e APRIL)
- Cascata del complemento e attivazione della via classica indotta da anticorpi anti-AQP4
- Neurofilamenti a catena leggera (sNfL, cNfL) e GFAP (proteina gliofibrillare acida) come marker di danno astrocitario
- Metabolomica e proteomica del liquido cefalorachidiano
- Biomarcatori di risposta terapeutica ai farmaci biologici mirati
- Biomarcatori predittivi di ricaduta e di estensione longitudinale delle lesioni midollari

2. Dispositivi indossabili e digital biomarkers

- Smartwatch e monitoraggio della fatica cronica e dei disturbi autonomici (disfunzione vescicale/intestinale)
- Analisi vocale e dei riflessi bulbari (sindrome dell'area postrema, singhiozzo e vomito intrattabili)
- Sensori di movimento per la spasticità e il monitoraggio dei disturbi della deambulazione post-mielitici
- Monitoraggio respiratorio domiciliare nei pazienti con lesioni cervicali alte
- Raccolta dati longitudinali real-world tramite applicazioni dedicate
- Integrazione con percorsi di telemedicina e teleriabilitazione neuro-visiva
- Actigrafia per lo studio dei disturbi del sonno associati al danno ipotalamico
- Wearable EMG per la valutazione degli spasmi tonici parossistici
- AI per l'identificazione di pattern predittivi di affaticamento motorio e visivo

3. Cell-Based Assays (CBA)

- Principio biologico della determinazione anticorpale anti-AQP4 e anti-MOG
- Differenze tra Live-CBA (Cell-Based Assay su cellule vive), Fixed-CBA (su cellule fissate) e tecniche ELISA/RIPA convenzionali
- Sensibilità e specificità comparata per anti-AQP4 e anti-MOG in siero e LCR
- Standardizzazione dei test e interpretazione dei titoli anticorpali ai limiti della rilevabilità
- Limiti tecnici e interferenze metodologiche nei laboratori esterni d'appoggio
- Applicazioni diagnostiche e criteri nei pazienti con fenotipo NMOSD sieronegativi

4. Genetica e immunologia differenziale

- Pannelli genetici e polimorfismi HLA associati alla suscettibilità per NMOSD e altre patologie autoimmuni sistemiche concomitanti (es. LES, Sjögren)
- Differenze immunogenetiche tra NMOSD autoimmune, MOGAD e Sclerosi Multipla classica
- NGS panels applicati alla diagnostica differenziale dei disordini neuroinfiammatori atipici
- WES/WGS nell'identificazione di varianti rare modificatrici del fenotipo clinico
- Geni principali coinvolti nella regolazione immunitaria ed espressione di AQP4:
- HLA-DRB1*03:01 e alleli correlati
- AQP4 (varianti del gene dell'acquaporina)
- IL6R (recettore dell'interleuchina-6)

- C5 e fattori della cascata del complemento
- FCGR3A (recettori per il frammento Fc delle IgG)
- Implicazioni terapeutiche e farmacogenetiche nella selezione dei monoclonali

5. Immunopatogenesi della NMOSD

- Ruolo dei linfociti B, dei plasmablasti e della secrezione di IgG specifiche anti-AQP4
- Ruolo dei linfociti T helper Th17 e della barriera emato-encefalica (BEE)
- Ruolo centrale della cascata del complemento nell'induzione della lisi degli astrociti, infiltrazione granulocitaria e danno oligodendrocitario secondario
- Autoanticorpi funzionali ed effetti sulla down-regulation dei canali del potassio Kir4.1 e del trasportatore del glutammato EAAT2
- Immunosenescenza e variazioni della severità degli attacchi con l'età
- Microbiota intestinale, cross-reattività antigenica (es. con proteine batteriche) e innesco dell'autoimmunità antineurassiale

6. Microambiente astrocitario e barriera emato-encefalica

- Iperplasia microgliale e infiltrazione di eosinofili/neutrofili nei focus lesionali midollari e ottici
- Patologia del midollo spinale: lesioni longitudinalmente estese (LETM) ed infiltrazione flogistica necrotizzante
- Single-cell RNA sequencing applicato alle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) e del LCR dei pazienti NMOSD
- Spatial transcriptomics per lo studio dei pattern di danno astrogliale ed oligodendrocitario
- AI pathology applicata all'analisi istologica computazionale dei biomarcatori tissutali

7. Intelligenza artificiale nella Neuromielite Ottica

- AI per l'ottimizzazione della diagnosi precoce e la riduzione del misdiagnosis con la Sclerosi Multipla
- NLP (Natural Language Processing) applicato alle cartelle cliniche per estrarre fenotipi rari (es. sindrome dell'area postrema non riconosciuta)
- Computer vision applicata all'analisi automatizzata della Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) e delle alterazioni del nervo ottico
- Modelli predittivi di esacerbazione e switch di severità degli attacchi basati su algoritmi di machine learning
- Digital twins (gemelli digitali) del paziente per la simulazione dell'evoluzione clinica a lungo termine
- Federated learning tra centri di eccellenza per le malattie rare neuroinfiammatorie
- AI applicata al riconoscimento di pattern RM tipici (lesioni periependimali, coinvolgimento del chiasma, LETM)
- AI per la stratificazione e la personalizzazione dell'algoritmo terapeutico di mantenimento

8. Machine Learning applicato agli autoanticorpi e alla sierologia

- Clustering dei pazienti in base al profilo anticorpale, citochinico e ai marker di neurodegenerazione (GFAP/NfL)
- Identificazione di fenotipi immunologici predittivi di andamento aggressivo o recidivante
- Predizione della risposta clinica a terapie innovative e farmaci biologici di ultima generazione

Terapie innovative

9. Nuove terapie biologiche nella NMOSD

- Inibitori della frazione C5 del complemento (es. Eculizumab, Ravulizumab)
- Anticorpi monoclonali anti-recettore dell'Interleuchina-6 (es. Satralizumab, Tocilizumab)
- Terapie di deplezione dei linfociti B anti-CD19 (es. Inebilizumab) e anti-CD20 (es. Rituximab)
- Approcci futuri con cellule CAR-T ingegnerizzate per l'eliminazione selettiva dei cloni B anti-AQP4
- Terapia cellulare e strategie di tollerogenesi immunitaria specifica
- Medicina personalizzata nella gestione della terapia d'attacco acuta (ottimizzazione dei protocolli di Plasmaferesi / PEX ed immunoglobuline endovena IVIg)

10. Terapie personalizzate e precision medicine

- Endotipi immunologici ed identificazione del profilo biologico molecolare dominante nel singolo paziente
- Biomarcatori predittivi di risposta o resistenza al trattamento a lungo termine
- Farmacogenomica per la riduzione del rischio di tossicità ematologica, infettiva o epatica dei trattamenti cronici
- Approccio treat-to-target guidato dal monitoraggio longitudinale dei livelli di biomarcatori sierici (GFAP) e della conta dei linfociti B di memoria CD27+
- Scenari futuri e prospettive nella riparazione del danno astrocitario e nella neuroprotezione neurassiale

11. Single-cell technologies nella NMOSD

- scRNA-seq per la dissezione della sottopopolazione di plasmablasti secernenti anti-AQP4 nel sangue periferico
- Immune repertoire sequencing per tracciare l'evoluzione delle risposte anticorpali nel tempo
- BCR/TCR sequencing per l'analisi della restrizione clonale nel LCR durante le fasi di instabilità clinica

12. Multi-omics nella Neuromielite Ottica

- Integrazione trasversale di dati genomici, trascrittomici e proteomici per definire la traiettoria biologica della NMOSD
- AI integrativa per la fusione di dati omici, reperti di imaging a risonanza magnetica e parametri clinico-funzionali
- Medicina predittiva applicata alla prevenzione personalizzata delle disabilità permanenti accumulate con le ricadute

	13. Blood-brain barrier and astrocyte-on-chip • Modelli microfluidici organ-on-chip per la riproduzione in vitro dell'interfaccia barriera emato-encefalica / astrocita • Impiego di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) da pazienti affetti da NMOSD per riprodurre la suscettibilità al danno da complemento • Testing farmacologico personalizzato ex vivo per valutare l'efficacia protettiva delle molecole candidate prima dello switch terapeutico clinico. Dott. Mirko Degioannis Dott.ssa Elisabetta Signoriello
8 ore	A conclusione del percorso di formazione, il tutor incontrerà ogni discente al fine di valutare i risultati ottenuti sulla base delle competenze attese. Il tutor stenderà quindi un report sull'attività di formazione sul campo svolta da ogni partecipante. La valutazione dell'efficacia organizzativa verrà effettuata attraverso le analisi statistiche degli indicatori di processo Dott. Mirko Degioannis Dott.ssa Elisabetta Signoriello