



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023/27

*Testo aggiornato secondo il Regolamento per il conferimento assegni di ricerca
D.R.550 del 14/05/2020 – REV. 11.05.2020*

BANDO TOTALE CARICO

IL DIRETTORE

- VISTA la Legge 30 dicembre 2010 n.240, art.22, e s.m.i.;
- VISTO il Decreto Legge n.192 del 31 dicembre 2014, convertito in Legge n.11 del 27 febbraio 2015;
- VISTA la Legge n.476 del 13 agosto 1984 e successive modificazioni;
- VISTA la Legge n.335 dell'8 agosto 1995 e successive modificazioni;
- VISTA la Legge n.127 del 15 maggio 1997 e successive modificazioni;
- VISTO il D.P.R. n.445 del 28 dicembre 2000;
- VISTA la Legge n.241 del 7 agosto 1990 e successive modifiche;
- VISTO lo Statuto dell'Università degli Studi di Firenze;
- VISTO il vigente Regolamento di Ateneo di attuazione della legge n. 241/1990 e successive modifiche e integrazioni, in materia di accesso ai documenti amministrativi;
- VISTO il Decreto Legislativo n.196 del 30 giugno 2003, Codice sulla protezione dei dati personali;
- VISTO il vigente Regolamento di Ateneo in materia di protezione dei dati personali;
- VISTO il vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze;
- VISTO il Decreto Rettorale n.68910 (550) del 14 maggio 2020 di emanazione del "Regolamento per il conferimento di Assegni di ricerca di cui all'art.22 della legge 30 dicembre 2010 n.240";
- VISTO il Decreto del Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca 9 marzo 2011 n.102 che stabilisce l'importo minimo lordo annuo degli assegni di ricerca;
- VISTE le delibere del Senato Accademico e del Consiglio di Amministrazione rispettivamente del 29 aprile e 30 aprile 2020 che stabiliscono l'importo lordo annuo massimo degli assegni di ricerca;
- RICHIAMATO il Decreto Rettorale n.56053 (471) del 09/04/2020 contenente le Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e borse di studio e ricerca;
- VISTA la richiesta presentata dal Prof. Luca Massacesi (Prot. n. 190432 del 31/08/2023,) di procedere all'emissione di un bando per un assegno di ricerca, con procedura d'urgenza per motivi di ricerca, con decorrenza dal 01/11/2023;
- VISTO il Decreto del Direttore n. 206351 (9814) del 14/09/2023 di attivazione con procedura d'urgenza di n. 1 Assegno di ricerca dal 01/11/2023 - Responsabile Prof. Luca Massacesi, da sottoporre all'approvazione, a ratifica, nella prima seduta utile del Consiglio di Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino del 18/09/2023;
- VISTA la delibera, del Consiglio del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino che approva l'apertura di una nuova selezione per assegni finanziati dal Dipartimento per un importo di € 50.000,00 che graverà totalmente su fondi PRIN_2022_DAMATO – Settore: LS5 – Titolo progetto: "Clinical, imaging and serological biomarkers to distinguish inflammatory demyelinating diseases: multidimensional diagnostic algorithm and long-term management" CUP B53D23018900001 - Assegnatario: Dott.ssa Valentina Damato



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023/27

- VERIFICATA, a cura del Direttore di Dipartimento, la disponibilità finanziaria sul proprio bilancio per la copertura finanziaria dell'importo dell'assegno di cui al presente bando;
- **VERIFICATO** che le risorse sono state programmate precedentemente all'entrata in vigore della Legge n. 79 del 29/06/2022, di conversione del D.L. n. 36 del 30/04/2022 contenente "Ulteriori misure urgenti per l'attuazione del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR);

DECRETA

l'emanazione del seguente:

Bando di selezione, per titoli e colloquio per n. 1 Assegno dell'Area Biomedica in ambito Assistenziale - Tipologia 3, per lo svolgimento di attività di ricerca.

Art.1

Oggetto del Bando

È indetta una selezione, per titoli e colloquio, a n. 1 Assegno per lo svolgimento di attività di ricerca da svolgersi come sotto indicato:

SETTORE DISCIPLINARE	PROGRAMMA DI RICERCA	REQUISITI CURRICULARI E TITOLI DI STUDIO AI SENSI DELL'ART.4 DEL REGOLAMENTO	DAI / SOD	INDIRIZZO DELLA STRUTTURA DI AFFERENZA	NUMERO ASSEGNI
MED/26	Titolo della Ricerca: "Biomarkers clinici, sierologici e di neuroimaging non convenzionali nella diagnosi di malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale" Responsabile Scientifico: Prof. Luca Massacesi	Laurea V.O. in Medicina e Chirurgia o corrispondente laurea magistrale a ciclo unico N.O. o equipollente/equiparata conseguita presso le Università italiane, oppure Titolo equivalente conseguito presso le Università estere; Curriculum scientifico-professionale idoneo allo svolgimento della ricerca	DAI Neuromuscoloscheletrico e Organi di senso/ SOD Neurologia 2 Presso l'AOU Careggi	NEUROFARBA Viale Pieraccini, 6 – 50139 FIRENZE	1

Il programma dettagliato della ricerca è parte integrante del presente bando.

Art.2

Conferimento dell'assegno - Rinnovo

Al vincitore sarà conferito un assegno pari a € **20.355,60 (ventimilatrecentocinquantacinque/60) annui**, al lordo degli oneri previdenziali a carico dell'assegnista, che sarà erogato in rate mensili posticipate.

L'assegno è conferito per la durata di **24 mesi rinnovabile con decorrenza 01/11/2023** e potrà eventualmente essere rinnovato nel limite massimo di **sei** anni complessivi con lo stesso soggetto, come normato dall'art.22 della L.240/2010 e successive modificazioni, ad esclusione del periodo in



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023-27

cui l'assegno è stato fruito in coincidenza con il dottorato di ricerca, nel limite massimo della durata legale del relativo corso.

Ai fini della durata massima, non rilevano i periodi trascorsi in aspettativa per maternità o per motivi di salute, secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

In caso di rinuncia o revoca i posti resisi disponibili possono essere assegnati ai candidati collocati in posizione utile nella graduatoria per un periodo non inferiore a 12 mesi e compatibilmente con le risorse disponibili.

Il rinnovo, alle stesse condizioni del contratto originario, è disposto dal Direttore del Dipartimento, su richiesta del Responsabile scientifico. Il rinnovo è subordinato alla positiva valutazione dell'attività svolta da parte del responsabile della ricerca, oltre che alla effettiva disponibilità di bilancio.

Art.3

Requisiti per l'ammissione alla selezione

Possono candidarsi alla selezione i candidati in possesso di:

Titoli di studio richiesti:

- Laurea V.O. in Medicina e Chirurgia o corrispondente laurea magistrale a ciclo unico N.O. o equipollente/equiparata conseguita presso le Università italiane, oppure Titolo equivalente conseguito presso le Università estere

Curriculum scientifico-professionale idoneo allo svolgimento della ricerca

I requisiti devono essere posseduti alla data di scadenza del bando.

Ai fini della valutazione del titolo di dottore di ricerca, la discussione della tesi deve essere precedente rispetto all'inizio della procedura di valutazione dei titoli da parte della Commissione (*da riportare solo se il Dottorato di ricerca non è requisito di ammissibilità*)

Tutti i titoli conseguiti all'estero (laurea, dottorato ed eventuali altri titoli) dovranno essere, di norma, preventivamente riconosciuti in Italia secondo la legislazione vigente in materia. L'equivalenza dei predetti titoli conseguiti all'estero che non siano già stati riconosciuti, verrà valutata, unicamente ai fini dell'ammissione del candidato alla presente selezione, dalla Commissione giudicatrice al momento dell'esame dei titoli sulla base di idonea documentazione presentata in fase di candidatura (art.4 comma 4 del Regolamento).

I vincitori in possesso di titolo di studio conseguito all'estero, che non siano in possesso del decreto di equipollenza, dovranno trasmettere **entro trenta giorni** dal decreto di approvazione degli atti della selezione e comunque all'atto della sottoscrizione del contratto, la traduzione ufficiale con dichiarazione di valore del titolo estero da parte delle competenti rappresentanze diplomatiche o consolari italiane nel Paese di provenienza, secondo le norme vigenti in materia. **Verrà disposta la decadenza dal diritto alla sottoscrizione del contratto nel caso in cui i documenti non pervengano entro il suddetto termine.**

Art.4

Presentazione della domanda e dei titoli



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023/27

La domanda di partecipazione alla selezione, redatta secondo il fac-simile di cui **all'allegato 1**, dovrà essere inviata **al Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA) esclusivamente per via telematica**, secondo le seguenti modalità:

a) **con Posta Certificata al seguente indirizzo: neurofarba@pec.unifi.it**. I candidati a loro volta dovranno essere titolari di casella di Posta Elettronica Certificata.

Oppure

b) **con E-mail al seguente indirizzo: lucia.pistolessi@unifi.it**

Per la compilazione della domanda è necessario avvalersi della sezione “Candidature on line”:

<https://stlabtest.dinfo.unifi.it/beta/akademia-candidature/>

La domanda generata dovrà essere sottoscritta dal candidato e inviata, secondo una delle modalità sopra indicate, in formato PDF, unitamente a copia del documento di identità, in corso di validità.

Ogni allegato alla domanda dovrà essere in formato PDF.

Nell'oggetto della mail dovrà essere riportata la dicitura: “Domanda per l'assegno di cui al Bando D.D. n _____ del _____”

La scadenza per la presentazione della domanda per la selezione è – pena l'esclusione - il giorno 04/10/2023 alle ore 24,00.

Il colloquio è fissato, in presenza alle ore 11,00 del giorno 09/10/2023 presso il Dipartimento di NEUROFARBA (Viale Pieraccini 6 - Firenze), Cubo 2, I piano, Ala Est - stanza N. 1/022

Tale indicazione vale a tutti gli effetti come notifica di convocazione.

Per sostenere il colloquio i candidati dovranno essere muniti di un documento di riconoscimento in corso di validità.

Nella domanda il candidato deve indicare l'esatta denominazione della selezione cui intende partecipare, indicando l'area e la ricerca di cui al precedente art.1.

Deve inoltre dichiarare sotto la propria responsabilità, ai sensi del DPR n.445/2000, quanto segue:

- nome e cognome, codice fiscale, data e luogo di nascita e cittadinanza;
- luogo di residenza ed il recapito eletto ai fini della selezione (specificando CAP e recapito telefonico) nonché l'indirizzo mail per eventuali comunicazioni relative al presente bando;
- il titolo di studio richiesto, la data, l'Università e la Nazione presso cui è stato conseguito;
- di non essere destinatario di provvedimenti che riguardano l'applicazione di misure di prevenzione, di decisioni civili e di provvedimenti amministrativi iscritti nel casellario giudiziale ai sensi della vigente normativa, ovvero di aver riportato condanne penali (in relazione alle quali indicare la data della sentenza, l'autorità giudiziaria e la tipologia di giudizio/rito, le norme violate, il numero del procedimento e le sanzioni riportate);



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023/27

- di non essere stato destituito, dispensato da precedente impiego presso una pubblica Amministrazione per persistente insufficiente rendimento ovvero non essere stato dichiarato decaduto da altro impiego statale ai sensi dell'art. 127 lettera d) del Testo Unico 10 gennaio 1957, n.3, per aver conseguito l'impiego mediante la produzione di documenti falsi o viziati da invalidità non sanabile, ovvero non essere cessato dal servizio a seguito di licenziamento disciplinare;
- di non essere a conoscenza di essere sottoposto a procedimenti penali, ovvero di avere procedimenti penali in corso. In tale ultimo caso indicare i reati per i quali è in corso il procedimento penale, l'Autorità e lo stato del procedimento;
- di godere dei diritti civili e politici;
- di non far parte del personale di ruolo delle Università e degli altri Enti indicati all'art.22, comma 1, Legge 240/2010;
- le eventuali titolarità di assegni di ricerca relative a precedenti periodi svolti ai sensi dell'art.22 della Legge 240/2010;
- di essere a conoscenza dei divieti di cumulo e delle incompatibilità previste nell'art.12 del presente bando;
- di impegnarsi a comunicare ogni eventuale cambiamento della propria residenza o del recapito.

Art.5

Documentazione da allegare alla domanda

Il candidato dovrà allegare alla domanda:

- copia di un documento di identità in corso di validità;
- il curriculum scientifico professionale redatto secondo il formato europeo in italiano o in inglese e sottoscritto dal candidato, debitamente documentato;
- i titoli scientifici e le pubblicazioni che il candidato ritenga utili, scansionati in formato pdf;
- l'autocertificazione relativa ai titoli accademici posseduti, sia quelli richiesti per la partecipazione alla selezione sia eventuali ulteriori titoli ritenuti utili ai fini della valutazione, con l'indicazione dell'istituzione che li ha rilasciati e della data di conseguimento (**Allegato 2**);
- per i titoli di studio conseguiti all'estero, se già dichiarati equipollenti, dovrà allegare la relativa certificazione; in caso contrario, dovrà allegare i certificati relativi ai titoli accademici conseguiti all'estero con traduzione ufficiale in lingua italiana;
- elenco sottoscritto e datato dei titoli, di eventuali attestati e di quant'altro dichiarato, nonché delle migliori pubblicazioni con tutti i riferimenti necessari per una loro corretta individuazione (**Allegato 3**);
- **(quando prevista) dichiarazione di accettazione della modalità telematica del colloquio (Allegato 5).**

Al fine di consentire il successivo inserimento dei dati relativi al contratto per assegnista nella banca dati MIUR, dovrà essere **compilata integralmente e sottoscritta dal candidato**, la Scheda CINECA (**Allegato 4**), il cui contenuto dovrà coincidere con quanto riportato nella domanda.

Tali dati, qualora il candidato risulti vincitore, confluiranno anche nel sito individuale MIUR <https://loginmiur.cineca.it>, al quale l'assegnista potrà accedere, previa registrazione.

L'Amministrazione non assume alcuna responsabilità derivante da inesatte indicazioni da parte del candidato o da eventuali disguidi tecnici/informatici nella presentazione della domanda.

Art.6

Esclusioni

Sono esclusi dalla partecipazione alla selezione i candidati:



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023/27

- la cui domanda sia stata presentata oltre il termine previsto all'art.4;
- che abbiano omesso le dichiarazioni richieste circa il possesso dei requisiti per l'ammissione, ovvero che abbiano prodotto dichiarazioni, certificazioni e/o documentazioni false o non conformi;

SONO IN OGNI CASO ESCLUSI dalla procedura selettiva coloro che abbiano un rapporto di parentela ed affinità, fino al quarto grado compreso, con un docente appartenente al Dipartimento presso il quale si chiede di svolgere il Progetto di ricerca, ovvero con il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Ateneo, come previsto dall'art.18, comma 1, lett. c) della Legge 30 dicembre 2010, n.240, e secondo quanto previsto dall'art.4, comma 2, lettera c) del vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze, né con alcuno dei membri della Commissione Giudicatrice.

L'Amministrazione potrà adottare in qualsiasi momento, il provvedimento di esclusione nei casi di carenza dei requisiti richiesti.

L'Amministrazione procederà a controlli sulla veridicità del contenuto delle dichiarazioni sostitutive.

Art.7

Composizione della Commissione giudicatrice

La Commissione giudicatrice, nominata dopo la scadenza del bando con decreto del Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino pubblicato sull'Albo Ufficiale di Ateneo, sarà composta da tre membri scelti fra professori di ruolo e ricercatori appartenenti all'area scientifica in cui sarà svolta l'attività di ricerca.

La Commissione può essere integrata da un rappresentante dell'eventuale ente finanziatore.

Della commissione farà parte comunque il responsabile della ricerca con il quale il titolare dell'assegno dovrà collaborare.

Art.8

Valutazione dei titoli e colloquio

La Commissione valuta, ai soli fini dell'ammissione dei candidati, l'equivalenza dei titoli conseguiti all'estero che non siano già stati preventivamente riconosciuti in Italia secondo la legislazione vigente in materia.

La Commissione procederà quindi ad una valutazione comparativa dei candidati formulando un giudizio analiticamente motivato e identificando il nominativo del candidato che risulta vincitore. A parità di punteggio precede in graduatoria il candidato più giovane di età.

Per la valutazione dei candidati la Commissione disporrà di 100 punti, **60** dei quali da attribuire complessivamente ai titoli e al curriculum scientifico professionale del candidato ed i restanti **40** punti da riservare al colloquio.

La valutazione dei titoli verrà effettuata prima del colloquio.

La Commissione procederà preliminarmente alla attribuzione dei punteggi complessivi tra le voci valutabili, dei titoli e del curriculum, come di seguito indicato:

- titoli di studio, ulteriori rispetto ai requisiti richiesti per l'ammissione: fino ad un massimo di 20 punti;
- curriculum scientifico professionale: fino a d un massimo di 40 punti



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023/27

La Commissione stabilisce il seguente punteggio minimo che i candidati devono conseguire nella valutazione dei titoli per poter essere ammessi al colloquio: **30** punti

La Commissione stabilisce il seguente punteggio minimo che i candidati devono conseguire nel colloquio per poter essere considerati idonei: **30** punti

La Commissione non procederà alla valutazione dei titoli, ove non siano indicati tutti gli elementi e i dati necessari ai fini della medesima.

Nell'ambito del colloquio la Commissione procederà ad accertare, tra le altre, la conoscenza della materia oggetto della valutazione, la chiarezza espositiva e la qualificazione del candidato a svolgere la ricerca oggetto del bando.

La Commissione trasmetterà al Direttore del Dipartimento il verbale con gli esiti della valutazione finale per l'approvazione degli atti.

Gli esiti della valutazione verranno resi pubblici sull'Albo ufficiale nel sito di Ateneo e nel sito web di Dipartimento all'indirizzo <https://www.unifi.it/albo-ufficiale.html>

Dei risultati della selezione verrà data comunicazione personale ai selezionati a cura del Dipartimento. Avverso il decreto di approvazione degli atti è ammesso reclamo al Direttore dell'Dipartimento entro dieci giorni a decorrere dalla data di pubblicazione, ai sensi dell'art.12 del vigente Regolamento per il conferimento di assegni di ricerca.

Art.9

Assicurazione

Gli assegnisti di ricerca sono assicurati dall'Ateneo per la Responsabilità Civile contro Terzi e per gli Infortuni a decorrere dall'inizio dell'attività di ricerca senza oneri a loro carico (indicazioni sul sito internet di Ateneo alla pagina <http://www.unifi.it/vp-3514-schema-tipo-di-contratto-per-collaborazione-ad-attivita-di-ricerca.html#assicurazioni>).

Per gli assegni di ricerca da svolgersi in ambito assistenziale, l'azienda Ospedaliero-Universitaria provvederà in relazione alla copertura assicurativa per responsabilità civile verso terzi (ad esclusione della colpa grave) nell'esercizio dell'attività prevista dalla richiesta preliminare di nulla-osta avanzata all'Azienda.

Per gli assegni di sola ricerca la copertura assicurativa per la tutela giudiziaria è a carico del singolo assegnista.

Art.10

Contratto e documenti

Il Dipartimento provvede a convocare il vincitore della selezione al fine di procedere alla stipula del contratto che regoli la collaborazione all'attività di ricerca, previo accertamento sulla effettiva disponibilità dei fondi.

Al contratto deve essere allegata copia della polizza indicata nel precedente articolo.

I vincitori saranno tenuti, al momento della firma del contratto, a presentare i seguenti documenti in copia:

- documento di identità;
- codice fiscale;
- permesso di soggiorno per motivi compatibili con l'assegno (solo per i cittadini extracomunitari).



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023-27

I cittadini non appartenenti all'Unione Europea dovranno essere in possesso di uno dei titoli di soggiorno previsti dalla vigente normativa in materia di immigrazione al fine della stipulazione del contratto per assegno di ricerca con l'Università degli Studi di Firenze. Pertanto, non si potrà procedere alla stipula del contratto qualora il vincitore non sia in possesso di idoneo titolo di soggiorno necessario ai fini della sottoscrizione. Qualora si verifichi tale condizione il suddetto candidato verrà dichiarato decaduto e si procederà alla stipula del contratto con altro candidato idoneo in ordine di graduatoria.

L'accertamento di tale condizione verrà effettuato al momento della sottoscrizione del contratto.

Inoltre, costituirà causa di risoluzione del contratto, la perdita del possesso del titolo di soggiorno necessario all'instaurazione e proseguimento dell'attività oggetto del contratto qualora detta perdita si verifichi dopo la stipulazione del medesimo.

- Il vincitore con titolo di studio estero, quale requisito di ammissibilità, non in possesso del decreto di equipollenza, e che non abbia trasmesso entro trenta giorni dal decreto di approvazione degli atti della selezione, la traduzione ufficiale con dichiarazione di valore del titolo estero da parte delle competenti rappresentanze diplomatiche o consolari italiane nel Paese di provenienza, secondo le norme vigenti in materia, sarà dichiarato decaduto dal diritto alla sottoscrizione del contratto.

Art.11

Proprietà intellettuale

La gestione dei diritti di proprietà industriale e intellettuale derivanti dalle ricerche svolte dal personale universitario è disciplinata dall'art.65 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n.30 del 2005 e s.m.i.) e dal "*Regolamento per la gestione dei diritti di proprietà industriale e intellettuale con riferimento alle attività di ricerca svolte da personale universitario*" emanato con D.R. n.82735 (526) del 08/05/2019, che prevede che, nel caso di ricerca vincolata, ossia finanziata in tutto o in parte da soggetti privati, ovvero realizzata nell'ambito di specifici progetti di ricerca finanziati da soggetti pubblici diversi dall'Università, il diritto di proprietà industriale eventualmente conseguito spetta all'Università, che rimane titolare degli eventuali diritti derivanti da invenzioni ottenute col contributo dei propri ricercatori, ai sensi dell'art.3 del suddetto Regolamento.

Ai sensi dell'articolo 1 co.3 del Regolamento il titolare dell'assegno, con la stipula del contratto, dichiara di accettare l'applicazione delle norme ivi indicate.

Art.12

Divieto di cumulo – Incompatibilità

L'assegno non può essere cumulato con borse di studio a qualsiasi titolo conferite, tranne che con quelle concesse da istituzioni nazionali o straniere utili ad integrare, con soggiorni all'estero, l'attività di formazione e di ricerca.

Gli assegni per attività di ricerca non possono essere conferiti al personale di ruolo delle Università, delle istituzioni e degli enti pubblici di ricerca e sperimentazione, dell'Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile (ENEA) e dell'Agenzia spaziale italiana (ASI), nonché delle istituzioni il cui diploma di perfezionamento scientifico è stato riconosciuto equipollente al titolo di dottore di ricerca ai sensi dell'articolo 74, quarto comma, del decreto del Presidente della Repubblica 11 luglio 1980, n.382.

Il personale dipendente in servizio, anche part time o a tempo determinato, presso enti pubblici o soggetti privati diversi rispetto a quelli indicati al punto precedente, può essere titolare di assegno di ricerca a condizione di essere collocato in aspettativa senza assegni per tutta la durata del contratto, ovvero di sospensione del rapporto di lavoro privato.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023-27

La titolarità dell'assegno non è compatibile con la partecipazione a corsi di laurea, laurea specialistica o magistrale, master, dottorato di ricerca con borsa o specializzazione medica, in Italia o all'estero.

Il titolare dell'assegno non può essere in rapporto di parentela ed affinità, fino al quarto grado compreso, con un docente appartenente al Dipartimento presso il quale si chiede di svolgere il Progetto di ricerca, ovvero con il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Ateneo, come previsto dall'art.18, comma 1, lett. c) della Legge 30 dicembre 2010, n.240, e secondo quanto previsto dall'art.4, comma 2, lettera c) del vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze, né con alcuno dei membri della Commissione Giudicatrice di cui all'art.6 del presente bando.

Il titolare di assegno di ricerca può svolgere attività di lavoro autonomo solo previa autorizzazione del Consiglio dell'Dipartimento, su parere motivato del Responsabile scientifico dell'assegno, previa verifica che tale attività sia:

- a. compatibile con l'esercizio dell'attività di ricerca prevista per l'assegno;
- b. non pregiudizievole per lo svolgimento delle attività di ricerca;
- c. non portatrice di conflitto di interessi con la specifica attività di ricerca svolta; tenendo conto anche delle regole di rendicontazione previste dall'ente finanziatore.

Art.13

Sospensione del contratto

L'attività di ricerca deve essere sospesa per maternità. In tale ipotesi trovano applicazione le disposizioni di cui al decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale 12 luglio 2007, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.247 del 23 ottobre 2007 e s.m.i. Il periodo di sospensione obbligatoria per maternità viene recuperato alla naturale scadenza del contratto secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

L'attività di ricerca può essere sospesa per malattia grave o per gravi motivi familiari e in tal caso i periodi di sospensione possono essere recuperati al termine della naturale scadenza del contratto, previo accordo con il docente responsabile e nel rispetto dei limiti imposti dal finanziamento a disposizione.

Durante il periodo di astensione obbligatoria per maternità, l'indennità corrisposta dall'INPS, o da altra cassa previdenziale, è integrata fino a concorrenza dell'intero importo dell'assegno su fondi a carico dell'Ateneo.

Nel caso di congedo per maternità, di congedo per malattia e nelle altre fattispecie di astensione si fa riferimento a quanto previsto all'art.22 comma 6 della Legge 240 del 30/12/2010.

In materia di congedo per malattia trova applicazione l'articolo 1, comma 788, della legge 27 dicembre 2006, n.296, e successive modificazioni.

Il provvedimento di sospensione è disposto con decreto del Direttore del Dipartimento.

Art.14

Risoluzione del contratto

Qualora l'assegnista non prosegua l'attività prevista dal programma di ricerca senza giustificato motivo o si renda responsabile di gravi o ripetute mancanze, su motivata richiesta del Responsabile della ricerca e con delibera del Consiglio di Dipartimento, può essere disposta la risoluzione del contratto ai sensi degli artt. 1453 e ss. del c.c.

Il provvedimento di risoluzione è disposto con decreto del Direttore del Dipartimento.

Art.15

Recesso del titolare dell'assegno di ricerca



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023/27

Il titolare dell'assegno ha facoltà di recedere dal rapporto, dandone preavviso al Direttore del Dipartimento e al responsabile del progetto di ricerca almeno **quindici** giorni prima.

La mancata comunicazione comporta la trattenuta del corrispettivo rapportata al periodo di mancato preavviso.

Art.16

Frequenza corsi dottorato di ricerca

Il titolare di assegno di ricerca può frequentare, anche in soprannumero e senza diritto alla borsa di studio, i corsi di dottorato di ricerca, fermo restando il superamento delle prove di ammissione e, se previsto, il pagamento del contributo per l'accesso ai corsi.

Art.17

Disposizioni in materia fiscale e previdenziale

Si applicano agli assegni di ricerca, in materia fiscale, le disposizioni di cui all'art.4 della legge 13 agosto 1984, n.476, e successive modificazioni ed integrazioni, e in materia previdenziale, quelle di cui all'art.2, commi 26 e seguenti, della legge 8 agosto 1995, n.335, e successive modificazioni ed integrazioni.

Art.18

Trattamento dei dati personali

I candidati sono invitati a prendere visione dell'“Informativa per il trattamento dei dati personali di soggetti interessati a partecipare a procedure di reclutamento del personale o a procedure di selezione per l'ammissione a corsi a numero programmato o per il conferimento di assegni di ricerca, borse di studio, incarichi di collaborazione e/o insegnamento.” Consultabile all'indirizzo:

https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa_SELEZIONI.pdf

Le domande e i documenti prodotti dai candidati costituiscono “documenti amministrativi” rispetto ai quali, salvo casi eccezionali, deve essere esclusa l'esigenza di riservatezza. Tali atti, una volta acquisiti alla procedura concorsuale, escono dalla sfera personale dei partecipanti che, pertanto, non assumono la veste di contro interessati nel giudizio volto all'accesso agli atti della procedura da parte di altro soggetto. Saranno in ogni caso rispettate le disposizioni di cui al Regolamento Generale sulla Protezione dei dati Personali (Regolamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 (GDPR), relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei Dati Personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, pubblicato sulla GUUE del 04 maggio 2016.

Art.19

Responsabile del procedimento

Il responsabile del procedimento è la Dott.ssa Beatrice Poggini, Responsabile Amministrativo del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Viale Pieraccini, 6 - 50139 - Firenze, tel. 055/2758195 - 2751849, e-mail beatrice.poggini@unifi.it, pec: neurofarba@pec.unifi.it.

Art. 20

Norme finali e pubblicazione

Per quanto non previsto nel presente bando, si fa riferimento alle vigenti disposizioni legislative regolamentari in materia.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCELLENZA 2023-27

Il bando sarà pubblicato sull'Albo Ufficiale dell'Università degli Studi di Firenze, sul sito internet: <https://www.unifi.it/vp-391-assegni-di-ricerca.html>, sul sito del Ministero della Ricerca e sul sito Euraxess dell'Unione Europea.

Firenze,

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO

Prof. Carlo Dani



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO
ECCCELLENZA 2023-27

ASSEGNO DI RICERCA

Titolo: Biomarkers clinici, sierologici e di neuroimaging non convenzionali nella diagnosi di malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale

Title: Clinical, serological, and unconventional Neuroimaging biomarkers for the diagnosis of inflammatory diseases of central nervous system

DESCRIZIONE ATTIVITA' DI RICERCA

Descrizione: Le malattie infiammatorie demielinizzanti rappresentano uno spettro di disturbi eterogenei del sistema nervoso centrale (SNC). La recente scoperta di autoanticorpi neurali patogenetici ha permesso la distinzione tra SM e forme come NMOSD e MOGAD. La risonanza magnetica (MRI) è diventata un'indagine chiave nell'iter diagnostico iniziale dei pazienti sospettati di avere la SM. Tuttavia, la differenziazione tra i diversi fenotipi della malattia è spesso difficile, con fenotipi clinici e radiologici che possono sovrapporsi. Pertanto, un'analisi MRI più mirata insieme a specifici biomarcatori sierologici è cruciale nella diagnosi differenziale dei pazienti con disturbi infiammatori del SNC. Ciò può avere un impatto significativo nella gestione di questi pazienti poiché alcune terapie per la SM potrebbero essere inefficaci nelle due malattie mediate da anticorpi sopracitate

Description: Inflammatory demyelinating diseases represent a spectrum of heterogeneous disorders affecting the central nervous system (CNS). The recent discovery of specific and pathogenetic neural autoantibodies allowed the distinction between MS and forms with peculiar clinical presentation, such as NMOSD and MOGAD. Magnetic resonance imaging (MRI) has become a key investigation in the initial diagnostic work-up of patients suspected of having MS. However, the differentiation among different disease phenotypes is often challenging, since clinical and radiological findings may overlap. Hence, a more targeted MRI analysis along with specific serological biomarkers is crucial in the differential diagnosis of patients with inflammatory CNS disorders. This can have a significant impact in the management of these patients as some MS therapies may be ineffective in the two antibody mediated diseases.

f.to Responsabile scientifico
Prof. Luca *Massacesi*

FAC-SIMILE DELLA DOMANDA DI AMMISSIONE

Al Direttore
del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del
Farmaco e Salute del Bambino
Viale Pieraccini, 6
50139 Firenze

Il/La sottoscritto/a chiede di partecipare alla selezione di cui al bando emesso con Decreto del Direttore n. del per l'attribuzione di n. 1 Assegno di ricerca per le esigenze del Programma di Ricerca: Analisi immagini cerebrali di scansioni RM non convenzionali in corso di malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale dell'Area Biomedica presso il Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino.

Consapevole che ai sensi degli artt.75 e 76 del 28/12/00 n.445, in caso di dichiarazioni mendaci, falsità negli atti o uso di atti falsi, incorrerà nelle sanzioni penali richiamate e decadrà immediatamente dalla eventuale attribuzione dell'assegno di ricerca

DICHIARA

Ai sensi degli artt.19, 46 e 47 del D.P.R. 445/2000:

Cognome Nome

Di essere nato/a a.....(provincia di.....)
il

Di essere residente a.....(provincia di.....)
via.....CAP.....

con recapito agli effetti del concorso qualora diverso dalla residenza:
città.....(provincia di.....)
via.....CAP.....

n. tel/cell.....
codice fiscale.....e-mail

di possedere la cittadinanza.....

Dichiara inoltre

di **possedere**:

- il Diploma di laurea ai sensi del Vecchio Ordinamento in....., conseguito in data.....presso l'Università di..... con voto.....
- la Laurea specialistica ex D.M.509/99 e successive modificazioni e integrazioni appartenente alla Classe...../S in..... conseguito in data.....presso l'Università di..... con voto.....
- la Laurea magistrale ex D.M.270/04 appartenente alla Classe LM-..... in..... conseguito in data.....presso l'Università di..... con voto.....
- il seguente titolo di studio estero: conseguito in data.....presso l'Università di(.....) con voto.....

- di **essere iscritto/a** al Dottorato di ricerca in (ciclo.....) presso l'Università di Iniziato in data..... che terminerà in data..... () con borsa () senza borsa
- di **possedere il titolo di Dottore di ricerca/PhD** in conseguito in data.....presso l'Università di..... ovvero la discussione della tesi di dottorato si svolgerà in data antecedente alla procedura di valutazione dei titoli da parte della Commissione (specificare data prevista discussione tesi)
- di **possedere il titolo di Specializzazione** in conseguito in data.....presso l'Università di.....
- di essere stato/a titolare di assegno di ricerca (indicare per ogni titolarità di Assegno sede universitaria e relativo periodo)
dal...../...../..... al...../...../.....presso
dal...../...../..... al...../...../.....presso
dal...../...../..... al...../...../.....presso
dal...../...../..... al...../...../.....presso
e di non superare col presente assegno di ricerca il limite dei 6 anni complessivi stabiliti all'art.6, comma 2 bis della Legge 27/2/2015, n.11;
- di non essere stato/a precedentemente titolare di assegno di ricerca;
- di essere in possesso dei seguenti ulteriori titoli di studio e/o professionali (*indicare tutti i dati necessari per una eventuale verifica da parte della struttura*):
.....
.....
.....

- di non essere destinatario/a di provvedimenti che riguardano l'applicazione di misure di prevenzione, di decisioni civili e di provvedimenti amministrativi iscritti nel casellario giudiziale ai sensi della vigente normativa;
ovvero
- di aver riportato condanne penali (in relazione alle quali indicare la data della sentenza, l'autorità giudiziaria e la tipologia di giudizio/rito, le norme violate, il numero del procedimento e le sanzioni riportate);
- di non essere stato/a destituito/a, dispensato/a da precedente impiego presso una pubblica Amministrazione per persistente insufficiente rendimento ovvero non essere stato/a dichiarato/a

decaduto/a da altro impiego statale ai sensi dell'art. 127 lettera d) del Testo Unico 10 gennaio 1957, n.3, per aver conseguito l'impiego mediante la produzione di documenti falsi o viziati da invalidità non sanabile, ovvero non essere cessato/a dal servizio a seguito di licenziamento disciplinare;

- di non essere a conoscenza di essere sottoposto/a a procedimenti penali;
ovvero
- di avere procedimenti penali in corso. In tale ultimo caso indicare i reati per i quali è in corso il procedimento penale, l'Autorità e lo stato del procedimento;

- di godere dei diritti civili e politici;
- di non far parte del personale di ruolo delle Università e degli altri Enti indicati all'art.22, comma 1, Legge 240/2010;
- di essere a conoscenza dei divieti di cumulo e delle incompatibilità previste nell'art.12 del presente bando;
- di impegnarsi a comunicare ogni eventuale cambiamento della propria residenza o del recapito.

Il/La sottoscritto/a dichiara di aver preso atto della “Informativa per il trattamento dei dati personali di soggetti interessati a partecipare a procedure di reclutamento del personale o a procedure di selezione per l'ammissione a corsi a numero programmato o per il conferimento di assegni di ricerca, borse di studio, incarichi di collaborazione e/o insegnamento.”

Consultabile all'indirizzo: https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa_SELEZIONI.pdf

Data,

Firma

Allegare copia del documento di identità

**Dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà
Resa ai sensi degli artt.19 e 47 del DPR 28 dicembre 2000, n.445**

Il/La sottoscritto/a
nato/ail.....
Residente a.....Via.....n°.....

Consapevole che ai sensi degli artt.75 e 76 del DPR 28/12/00, n.445,in caso di dichiarazioni mendaci, falsità negli atti o uso di atti falsi, incorrerà nelle sanzioni penali richiamate e decadrà immediatamente dalla eventuale attribuzione dell'assegno di ricerca:

DICHIARA

che le fotocopie sottoelencate sono conformi all'originale:

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)
- 6)
- 7)
- 8)
- 9)
- 10)

Data,

Firma

ELENCO DEGLI ALLEGATI ALLA DOMANDA

Il/La sottoscritto/a (cognome e nome).....
nato/a a.....(provincia di.....) il
residente a.....(provincia di.....)

con recapito agli effetti del concorso:
città.....(provincia di.....)
via.....n.....CAP.....
tel.

ALLEGA

alla presente domanda quanto segue:

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)
- 6)
- 7)
- 8)
- 9)
- 10)

Data,

Firma

Scheda CINECA per Contratti di Assegni di Ricerca

(I DATI DI SEGUITO INSERITI DOVRANNO CORRISPONDERE A QUELLI INSERITI NELLA DOMANDA DI PARTECIPAZIONE)

DATI ANAGRAFICI e CONTATTI

Codice Fiscale (*scrivere chiaro*) _____

Cognome _____ Nome _____

Sesso _____ Data di nascita ____/____/____ Comune di Nascita _____

Prov. di Nascita _____ Cittadinanza _____

E-MAIL _____ CELL. _____

INDIRIZZI

RESIDENZA: Via _____ n. _____ CAP _____

Località _____ Comune _____ Prov. _____

DOMICILIO (RIFERIMENTO) (*indicare solo se diverso dall'indirizzo di residenza*)

Via _____ n. _____ CAP _____

Località _____ Comune _____ Prov. _____

DOMICILIO FISCALE (*indicare solo se diverso dall'indirizzo di residenza*)

Via _____ n. _____ CAP _____

Località _____ Comune _____ Prov. _____

TITOLI DI STUDIO CONSEGUITI:

(...) Titolo estero _____

() Laurea V.O _____

() Laurea Specialistica N.O. classe ____/S (_____)

() Laurea Magistrale N.O. classe ____-M (_____)

conseguita presso l'Università di _____

In data _____ (A.A. ____/____) con Voto _____

() Specializzaz. in _____ data _____

A.A. ____/____ Università di _____

() Dottorato di Ricerca in _____

conseguito in data _____ presso l'Università: _____

Ciclo _____ Data inizio _____ Data fine _____ durata in mesi _____

Borsa NO () oppure SI () dal ____/____/____ al ____/____/____ n. mesi _____

ISCRIZIONE ALL'ALBO DELL'ORDINE PROFESSIONALE

Della Provincia di _____ Via/Piazza _____

DATI CONTRATTO

Struttura di afferenza: Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino

Estremi del bando: Decreto del Direttore n. del

Durata in mesi: 12 Data inizio contratto (gg/mm/aaaa): 01/11/2023

Responsabile della ricerca: Prof. Luca Massacesi

Titolo della Ricerca: Biomarkers clinici, sierologici e di neuroimaging non convenzionali nella diagnosi di malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale

Settore di riferimento: MED/26

Settori aggiuntivi (eventuali) _____

Data,

Firma

**Dichiarazione di accettazione della modalità telematica per la selezione per assegno di ricerca
di cui al Decreto del Direttore n. del**

**(art.2 Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e
borse di studio e ricerca - Decreto del Rettore del 09/04/2020 Prot. n.56053 Repertorio n.471/2020)**

Il/La sottoscritto/a _____
c.f. _____ nato/a a _____ (____)
il ____/____/____, residente a _____ (____)
in _____ n° _____

DICHIARA

- di accettare la modalità telematica per la seduta;
- di non utilizzare strumenti di ausilio;
- di garantire l'assenza nel locale di persone di supporto durante lo svolgimento della prova;
- di prendere atto e accettare che l'amministrazione non avrà responsabilità alcuna per problemi tecnici informatici, che potrebbero verificarsi durante il collegamento sia per il candidato che per la commissione.

Data:

Luogo:

Firma del candidato/a

(digitale o per esteso e leggibile e, in quest'ultimo caso, accompagnata da fotocopia di documento di riconoscimento)

PROGETTO DI RICERCA

Biomarkers clinici, sierologici e di neuroimaging non convenzionali nella diagnosi di malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale

Background e razionale

Le malattie infiammatorie demielinizzanti (IDD) rappresentano uno spettro di disturbi eterogenei che colpiscono il sistema nervoso centrale. Le forme più definite sono la sclerosi multipla (SM), i disturbi dello spettro della neuromielite ottica positivi all'acquaporina-4 (AQP4-NMOSD) e la malattia associata agli anticorpi della glicoproteina mielinica degli oligodendrociti (MOGAD).

La SM è una malattia cronica del sistema nervoso centrale (SNC), che colpisce 2,3 milioni di persone in tutto il mondo e la cui evoluzione clinica è estremamente variabile. Studi di storia naturale suggeriscono che una percentuale di pazienti compresa tra il 18% dopo 10 anni, il 15%, dopo 15 anni e il 34% dopo 30 anni sperimenterà un insidioso peggioramento (progressione) della disabilità neurologica circa 15 anni dopo l'esordio (Brownlee et al. 2019)(Chung et al. 2020). La SM ha un decorso clinico molto variabile. A lungo termine, molti pazienti con SM in recidiva svilupperanno una significativa disabilità neurologica, ma altri avranno un decorso della malattia molto più lieve. I meccanismi responsabili dell'eterogeneità del decorso della malattia nella SM rimangono poco conosciuti, in particolare i fattori importanti nello sviluppo della disabilità nei diversi fenotipi clinici.

La NMOSD è una malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale causata da autoanticorpi immunoglobuline G (IgG) diretti contro il dominio extracellulare del canale dell'acqua acquaporina-4 (AQP4) (10.1016/S0140-6736(04)17551-X). Le AQP4-IgG appartengono prevalentemente alla sottoclasse IgG1 e il loro principale meccanismo patogeno proposto avviene attraverso il danno mediato dal complemento ai piedi terminali degli astrociti ricchi di AQP4 (<https://doi.org/10.1172/JCI122942>). La disabilità del paziente si accumula attraverso recidive cliniche distinte, che tipicamente colpiscono il midollo spinale e/o il nervo ottico (Wingerchuk et al. 2015). A differenza della SM, l'AQP4-NMOSD è principalmente un'astrocitopatia, dove la demielinizzazione è un effetto secondario. Nonostante i progressi nel riconoscimento precoce di questa condizione, la prognosi della malattia per AQP4-NMOSD è ancora infausta con un tasso di sopravvivenza del 68% nei primi 5 anni (Jasiak-Zatonska et al. 2016) e non è noto alcun biomarcatore in grado di predire le recidive (Bennett et al. 2015).

MOGAD è una malattia autoimmune del SNC recentemente identificata, caratterizzata dalla presenza di anticorpi IgG diretti contro il MOG umano a lunghezza intera, una proteina specifica del SNC situata negli strati esterni della guaina mielinica (Marignier et al. 2021). la presentazione clinica può variare e comprende neurite ottica, mielite trasversa, encefalomielite demielinizzante acuta, nonché encefalite del tronco encefalico e corticale (Marignier et al. 2021). Nonostante alcune caratteristiche cliniche sovrapposte, la fisiopatologia e la neuropatologia sembrano essere diverse sia dall'AQP4-NMOSD che dalla SM () e quindi considerate un'entità patologica separata (Höftberger et al. 2020). Nonostante un tasso di recidiva inferiore rispetto a AQP4-NMOSD (), MOGAD è caratterizzato da un decorso recidivante in una percentuale rilevante di pazienti, in particolare quelli con esordio in giovane età adulta (Cobo-Calvo et al. 2018). Una discordanza clinico-radiologica è stata uno dei tratti distintivi di questa malattia, con una drammatica risoluzione delle lesioni nei pazienti che sviluppano una malattia grave e aggressiva, o un peggioramento dei risultati dell'imaging in coloro che migliorano clinicamente e hanno ottenuto un completo recupero (Marignier et al. 2021).

A causa della sovrapposizione di caratteristiche cliniche e radiologiche, è ancora difficile distinguere correttamente tra le tre malattie e fare una diagnosi precoce e accurata. Questa è una questione cruciale poiché ciascuna condizione segue un regime di trattamento diverso e trattamenti specifici per la SM possono peggiorare o essere inefficaci in AQP4-NMOSD e MOGAD. Mancano marcatori predittivi di recidiva della malattia, risposta al trattamento e progressione della disabilità. La ricerca di neuroimaging e firme sierologiche distintive contribuirà a una comprensione più profonda dei meccanismi differenziali della malattia alla base di queste condizioni, fornendo allo stesso tempo obiettivi per nuovi trattamenti o potenziali endpoint di studi clinici. Date le potenzialità della tecnica, l'uso della VWI sta quindi gradualmente

espandendo le sue applicazioni cliniche nelle vasculiti cerebrali (e non solo): la VWI si è rivelata utile nel guidare la biopsia cerebrale, aumentandone la sensibilità diagnostica, sebbene i dati richiedano ancora conferma in coorti più ampie (Zeiler SR et al, 2018). Sulla base di queste recenti evidenze, l'uso combinato di sequenze VWI e SWI con sequenze MRI standard potrebbe aiutare nella caratterizzazione fisiopatologica e nella diagnosi differenziale delle forme infiammatorie e potrebbe essere utile nell'identificazione dei pazienti AQP4-NMOSD e MOGAD a rischio di accumulo di disabilità.

Oltre all'imaging, l'uso di test altamente sensibili basati su cellule vive (CBA) ha ampiamente migliorato la diagnosi sierologica di NMOSD e MOGAD e la loro distinzione dalla SM. Tradizionalmente, la produzione continua di autoanticorpi viene considerata attraverso due percorsi ampiamente distinti: attività continua del centro germinale (GC) rispetto alle plasmacellule a lunga vita (LLPC) (Sun B et al, 2021). Ad oggi, alcune osservazioni suggeriscono un ruolo dominante dell'attività GC rispetto agli LLPC nella generazione di AQP4-IgG (Wilson R et al., 2018). Inoltre, i tassi annualizzati di recidiva nel NMOSD sono ridotti dall'anticorpo monoclonale anti-CD20 che probabilmente risparmia i CD20-LLPC non proliferativi (Damato V et al, 2016). Tuttavia, questi farmaci non riducono i livelli sierici di AQP4-IgG: un'osservazione che presenta un potenziale paradosso clinico-sierologico in una malattia con autoanticorpi patogeni comprovati. D'altra parte, gli anticorpi anti-MOG sono tipicamente dell'isotipo IgG1, agendo principalmente attraverso l'attivazione del complemento, senza una chiara differenza tra pazienti con decorso monofasico o recidivante (Keller et al, 2021.). La tempistica dei test è importante poiché i titoli anticorpali anti-MOG fluttuano e possono diminuire nel corso dei mesi dalla presentazione (Waters P et al, 2019).

Insieme a questi biomarcatori immunologici, esistono diversi biomarcatori circolanti che potrebbero essere applicati non solo nell'AQP4-NMOSD e nel MOGAD ma anche nella progressione della SM. La catena leggera del neurofilamento (NfL) e la proteina acida fibrillare gliale (GFAP) rappresentano rispettivamente marcatori di danno neuroassonale e astrocitario e hanno il potenziale per diventare predittori affidabili dell'attività della malattia e della disabilità nell'IDD e per supportare il riconoscimento di caratteristiche distinte tra queste condizioni. Studi precedenti hanno riportato che la NfL sierica aumentava con il punteggio EDSS nei pazienti con SM, NMOSD e MOGAD (Kim H et al, 2020). Inoltre, il livello sierico di GFAP nell'NMOSD rifletteva l'attività della malattia e l'efficacia del trattamento ed era correlato al punteggio EDSS. Tuttavia, questi studi sono limitati dalla piccola dimensione del campione, dal disegno retrospettivo e da un singolo centro. Mancano dati di follow-up longitudinale per verificare il valore clinico di questi biomarcatori. La combinazione di MRI e biomarcatori sierici utilizzando tecniche avanzate, insieme a marcatori clinici, può rappresentare un approccio completo per migliorare il riconoscimento della progressione della SM, l'identificazione di MOGAD, AQP4-NMOSD e forme atipiche o sieronegative, migliorando al contempo la loro gestione a lungo termine.

Obiettivi dello studio

Primari:

- Identificare un pattern riproducibile e affidabile di potenziamento patologico nelle sequenze VWI e SWI consentendo la diagnosi differenziale tra MS, NMOSD, MOGAD
- Identificare biomarcatori sierologici e di imaging differenziali che riflettono specifici percorsi patogenetici e l'attività subclinica della malattia tra SM, AQP4-NMOSD e MOGAD.
- Sviluppare un punteggio di probabilità diagnostica per la diagnosi differenziale tra SM, NMOSD, MOGAD basato sull'integrazione di caratteristiche cliniche, sierologiche e di neuroimaging, compresi i risultati di sequenze MRI non convenzionali (SWI e VWI).

Secondari:

- Dimostrare l'utilità di VWI e SWI nel follow-up di pazienti con NMOSD e MOGAD per valutare l'attività infiammatoria residua, con possibili implicazioni nella gestione terapeutica.

Disegno dello studio

Studio retro-prospettivo longitudinale, multicentrico, no-profit.

Durata dello studio: 2 anni (1 anno di arruolamento+1 anni di follow up).

Popolazione in studio:

Per i casi, pazienti con:

- sospetta diagnosi di NMOSD
- sospetta diagnosi di MOGAD

Per i controlli, pazienti con:

- SM di nuova diagnosi e in terapia

Procedura di arruolamento: identificazione dei pazienti candidati tramite revisione di cartelle cliniche e relazioni ambulatoriali.

Luogo di arruolamento: SOD Neurologia 2, Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi; Dipartimento di Neurologia, Università di Siena; Dipartimento di Neurologia, Università di Verona;

Protocollo di valutazione:

I pazienti selezionati ed arruolati, previa acquisizione di consenso informato, verranno sottoposti ad una valutazione estesa comprensiva di dati clinici, laboratoristici e strumentali.

In particolare, al momento dell'arruolamento, i pazienti verranno sottoposti a:

- visita neurologica comprendente obiettività neurologica e valutazione neuropsicologica
- prelievo di esami ematici di screening per disimmunità e vasculite sistemica
- RM encefalo senza e con mdc con sequenze convenzionali (T1, T2, T2-FLAIR, T1 con mdc e T2-FLAIR con mdc) alle quali verranno aggiunte sequenze SWI e di tipo VWI con e senza mdc,. La VWI si baserà su sequenze PDW black blood con e senza mezzo di contrasto, isotropiche ad alta risoluzione. Tutte le sequenze utilizzate saranno 3D, isotropiche, ad alta risoluzione per rendere il confronto più omogeneo possibile
- rachicentesi con studio neuroimmunologico

Il follow up clinico-strumentale sarà poi modulato in base ai reperti neuroradiologici basali: nei pazienti con evidenza di captazione patologica di mdc alla prima RM encefalo, verrà ripetuto un analogo protocollo RM a distanza di un mese, tre mesi, sei mesi, un anno e due anni. Nei pazienti negativi alla prima RM encefalo, questa verrà ripetuta dopo un anno e dopo due anni. Parallelamente, verranno ripetuti aggiornamenti clinici con valutazioni ambulatoriali seriate.

Setting:

Le valutazioni cliniche verranno svolte nel reparto di provenienza e/o in setting ambulatoriale presso questa AOU.

Gli esami ematomochimici e liquorali verranno prelevati nel reparto di provenienza e/o in setting ambulatoriale e analizzati presso il laboratorio generale di questa AOU.

Tutte le RM verranno svolte sullo stesso macchinario, RM Ingenia Philips 3.0 Tesla, presso l'AOU Careggi. Le immagini verranno valutate da due neuroradiologi esperti ai quali non verranno rese note le informazioni clinico-laboratoristiche.

Dimensione del campione stimata: 50 pazienti.

SOD coinvolte:

- Neurologia 2
- Neuroradiologia
- Laboratorio generale

RUOLO DEL CANDIDATO:

Il candidato si occuperà della valutazione ambulatoriale dei pazienti comprensiva di valutazione neuropsicologica alla diagnosi e nel follow-up. Sarà inoltre responsabile dell'organizzazione del follow-up strumentale e della raccolta, gestione e integrazione dei dati clinici strumentali e laboratoristici e della loro analisi statistica.

Bibliografia:

- Battaglini, Marco, Mark Jenkinson, and Nicola De Stefano. 2018. "SIENA-XL for Improving the Assessment of Gray and White Matter Volume Changes on Brain MRI." *Human Brain Mapping* 39 (3): 1063–77. <https://doi.org/10.1002/hbm.23828>.
- Bennett, J. L., J. de Seze, M. Lana-Peixoto, J. Palace, A. Waldman, B. Banwell, S. Schippling, et al. 2015. "Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis: Seeing Differences through Optical Coherence Tomography." *Multiple Sclerosis Journal*. <https://doi.org/10.1177/1352458514567216>.
- Brownlee, Wallace J, Dan R Altmann, Ferran Prados, Katherine A Miszkiel, Arman Eshaghi, Claudia A M Gandini Wheeler-Kingshott, Frederik Barkhof, and Olga Ciccarelli. 2019. "Early Imaging Predictors of Long-Term Outcomes in Relapse-Onset Multiple Sclerosis." *Brain* 142 (8): 2276–87. <https://doi.org/10.1093/brain/awz156>.
- Chung, Karen K, Daniel Altmann, Frederik Barkhof, Katherine Miszkiel, Peter A Brex, Jonathan O’Riordan, Michael Ebner, et al. 2020. "A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes." *Annals of Neurology* 87 (1): 63–74. <https://doi.org/10.1002/ana.25637>.
- Cobo-Calvo, Alvaro, Anne Ruiz, Elisabeth Maillart, Bertrand Audoin, Helene Zephir, Bertrand Bourre, Jonathan Ciron, et al. 2018. "Clinical Spectrum and Prognostic Value of CNS MOG Autoimmunity in Adults: The MOGADOR Study." *Neurology* 90 (21): e1858–69. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005560>.
- Collorone, Sara, Ferran Prados, Baris Kanber, Niamh M. Cawley, Carmen Tur, Francesco Grusso, Bhavana S. Solanky, et al. 2021. "Brain Microstructural and Metabolic Alterations Detected in Vivo at Onset of the First Demyelinating Event." *Brain* 144 (5): 1409–21. <https://doi.org/10.1093/brain/awab043>.
- Cortese, Rosa, Antonio Giorgio, Gianmarco Severa, and Nicola De Stefano. 2021. "MRI Prognostic Factors in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, and Myelin Oligodendrocyte Antibody Disease." *Frontiers in Neurology* 12 (November). <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.679881>.
- Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016 Nov 1;73(11):1342-1348. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1637.
- Granziera, Cristina, Jens Wuerfel, Frederik Barkhof, Massimiliano Calabrese, Nicola De Stefano, Christian Enzinger, Nikos Evangelou, et al. 2021. "Quantitative Magnetic Resonance Imaging towards Clinical Application in Multiple Sclerosis." *Brain* 144 (5): 1296. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAB029>.
- Höftberger, Romana, Yong Guo, Eoin P. Flanagan, A. Sebastian Lopez-Chiriboga, Verena Endmayr, Sonja Hochmeister, Damir Joldic, et al. 2020. "The Pathology of Central Nervous System Inflammatory Demyelinating Disease Accompanying Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody." *Acta Neuropathologica* 139 (5): 875–92. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02132-y>.
- Jasiak-Zatonska, Michalina, Alicja Kalinowska-Lyszczarz, Slawomir Michalak, and Wojciech Kozubski. 2016. "The Immunology of Neuromyelitis Optica-Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives." *International Journal of Molecular Sciences* 17 (3): 273. <https://doi.org/10.3390/ijms17030273>.
- Kaden, Enrico, Nathaniel D. Kelm, Robert P. Carson, Mark D. Does, and Daniel C. Alexander. 2016. "Multi-Compartment Microscopic Diffusion Imaging." *NeuroImage* 139 (October): 346–59. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.06.002>.
- Keller CW, Lopez JA, Wendel EM, Ramanathan S, Gross CC, Klotz L, Reindl M, Dale RC, Wiendl H, Rostásy K, Brilot F, Lünemann JD. Complement Activation Is a Prominent Feature of MOGAD. *Ann Neurol*. 2021 Dec;90(6):976-982. doi: 10.1002/ana.26226.
- Kim H, Lee EJ, Kim S, Choi LK, Kim K, Kim HW, Kim KK, Lim YM. Serum biomarkers in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Mar 17;7(3):e708. doi: 10.1212/NXI.0000000000000708
- Kolind, Shannon, Arshia Seddigh, Anna Combes, Brett Russell-Schulz, Roger Tam, Vignan Yogendrakumar, Sean Deoni, et al. 2015. "Brain and Cord Myelin Water Imaging: A Progressive Multiple Sclerosis Biomarker." *NeuroImage : Clinical* 9: 574. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2015.10.002>.
- Küker W, Gaertner S, Nägele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: A diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(1):23-29. doi:10.1159/000135649
- Lindenholz A, Van Der Kolk AG, Zwanenburg JJM, Hendrikse J. The use and pitfalls of intracranial vessel wall imaging: How we do it. *Radiology*. 2018;286(1):12-28. doi:10.1148/radiol.2017162096
- Lu, Po Jui, Youngjin Yoo, Reza Rahmzadeh, Riccardo Galbusera, Matthias Weigel, Pascal Ceccaldi, Thanh D. Nguyen, et al. 2021. "GAMER MRI: Gated-Attention Mechanism Ranking of Multi-Contrast MRI in Brain Pathology." *NeuroImage : Clinical* 29 (January): 102522. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2020.102522>.
- Marignier, Romain, Yael Hacohen, Alvaro Cobo-Calvo, Anne-Katrin Pröbstel, Orhan Aktas, Harry Alexopoulos, Maria-Pia Amato, et al. 2021. "Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease." *The Lancet. Neurology* 20 (9): 762–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00218-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00218-0).
- Nakamura, Kunio, Nicolas Guizard, Vladimir S. Fonov, Sridar Narayanan, D. Louis Collins, and Douglas L. Arnold. 2014. "Jacobian Integration Method Increases the Statistical Power to Measure Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis." *NeuroImage: Clinical* 4 (January): 10–17. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2013.10.015>.
- Nguyen, Thanh D., Cynthia Wisnieff, Mitchell A. Cooper, Dushyant Kumar, Ashish Raj, Pascal Spincemaille, Yi Wang, Tim Vartanian, and Susan A. Gauthier. 2012. "T2 Prep Three-Dimensional Spiral Imaging with Efficient Whole Brain Coverage for Myelin Water Quantification at 1.5 Tesla." *Magnetic Resonance in Medicine* 67 (3): 614–21. <https://doi.org/10.1002/MRM.24128>.
- Ronneberger, Olaf, Philipp Fischer, and Thomas Brox. 2015. "U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image

Segmentation.” Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics) 9351: 234–41. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28.

- Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology*. 2009;72(7):627-634. doi:10.1212/01.wnl.0000342470.69739.b3
- Sun B, Ramberger M, O'Connor KC, Bashford-Rogers RJM, Irani SR. The B cell immunobiology that underlies CNS autoantibody-mediated diseases. *Nat Rev Neurol*. 2020 Sep;16(9):481-492. doi: 10.1038/s41582-020-0381-z.
- Tustison, Nicholas J., Brian B. Avants, Philip A. Cook, Yuanjie Zheng, Alexander Egan, Paul A. Yushkevich, and James C. Gee. 2010. “N4ITK: Improved N3 Bias Correction.” *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29 (6): 1310–20. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>.
- Waters P, Fadda G, Woodhall M, O'Mahony J, Brown RA, Castro DA, Longoni G, Irani SR, Sun B, Yeh EA, Marrie RA, Arnold DL, Banwell B, Bar-Or A; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):82-93. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2940
- Wilson R, Makuch M, Kienzler AK, Varley J, Taylor J, Woodhall M, Palace J, Leite MI, Waters P, Irani SR. Condition-dependent generation of aquaporin-4 antibodies from circulating B cells in neuromyelitis optica. *Brain*. 2018 Apr 1;141(4):1063-1074. doi: 10.1093/brain/awy010.
- Wingerchuk, Dean M., Brenda Banwell, Jeffrey L. Bennett, Philippe Cabre, William Carroll, Tanuja Chitnis, Jérôme de Seze, et al. 2015. “International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders.” *Neurology* 85 (2): 177–89. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.

RESEARCH PROJECT

Clinical, serological, and unconventional Neuroimaging biomarkers for the diagnosis of inflammatory diseases of central nervous system.

Background

Inflammatory demyelinating diseases (IDD) represent a spectrum of heterogeneous disorders affecting the central nervous system. Multiple sclerosis (MS), aquaporin-4 positive neuromyelitis optica spectrum disorders (AQP4-NMOSD) and myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody associated disease (MOGAD), are the most defined forms.

MS is a chronic disease of the central nervous system (CNS), which affects 2.3 million people worldwide and whose clinical evolution is extremely variable. Natural history studies suggest that a proportion of patients ranging from 18% after 10 years, 15%, after 15 years and 34% after 30 years will experience an insidious worsening (progression) of neurological disability approximately 15 years after onset (Brownlee et al. 2019)(Chung et al. 2020). MS has a highly variable clinical course. In the long term, many patients with relapse-onset MS will develop significant neurological disability but others will have a much milder disease course. The mechanisms responsible for disease course heterogeneity in MS remain poorly understood, especially the factors important in the development of disability in the different clinical phenotypes.

NMOSD is an inflammatory CNS disease caused by immunoglobulin G (IgG) autoantibodies directed against the extracellular domain of the water channel aquaporin-4 (AQP4) (10.1016/S0140-6736(04)17551-X). AQP4-IgG are predominantly of the IgG1 subclass, and their major proposed pathogenic mechanism is via complement-mediated damage to the AQP4-rich astrocyte end feet (<https://doi.org/10.1172/JCI122942>). Patient disability is accrued through discrete clinical relapses, typically affecting the spinal cord and/or optic nerve (Wingerchuk et al. 2015). Differently from MS, AQP4-NMOSD is primarily an astrocytopathy, where demyelination is a secondary effect. Despite advances in the early recognition of this condition, disease prognosis for AQP4-NMOSD is still poor with a survival rate of 68% in the first 5 years (Jasiak-Zatonska et al. 2016), and no biomarkers are known to predict relapses (Bennett et al. 2015).

MOGAD is a recently identified autoimmune disease of the CNS, characterized by the presence of IgG antibodies directed against the human full-length MOG, a CNS-specific protein located in the outer layers of the myelin sheath (Marignier et al. 2021), The clinical presentation can vary and includes optic neuritis, transverse myelitis, acute demyelinating encephalomyelitis, as well as brainstem and cortical encephalitis

(Marignier et al. 2021). Despite some overlapping clinical features, pathophysiology and neuropathology appear to be different from both AQP4-NMOSD and MS () and therefore, considered a separate disease entity (Höftberger et al. 2020). Despite a lower relapse rate than AQP4-NMOSD (), MOGAD is characterized by a relapsing course in a relevant proportion of patients, especially those with onset in the young adulthood (Cobo-Calvo et al. 2018). A clinical-radiological discordance has been one of the hallmarks of this disease with dramatic lesion resolution in patients who go on to develop a severe aggressive disease, or worsening imaging finding in those who improve clinically and made a full recovery (Marignier et al. 2021). Due to overlapping clinical and radiological features, it is still challenging to correctly distinguish between the three diseases and make an early and accurate diagnosis. This is a crucial issue as each condition follows a different treatment regime, and specific MS treatments, can worsen or be ineffective in AQP4-NMOSD and MOGAD. Predictive markers of disease relapse, treatment response and disability progression are lacking. The search for neuroimaging and serological distinctive signatures will contribute to a deeper understanding of the differential disease mechanisms underlying these conditions while providing targets for new treatments or potential clinical trial endpoints.

Clinical and paraclinical tools employed to monitor MS currently present a lack of sensitivity in detecting subclinical disease activity and fail to predict disease progression or provide information for personalized treatment. Conventional MRI (cMRI) plays a pivotal role in the diagnosis and in evaluating the disease progression and therapy response in MS patients. Yet only part of the information provided by cMRI is currently exploited for the clinical management of these patients: this is essentially due to the lack of methods that can reliably compare cMR images across-time, independently from specific image characteristics (i.e. acquisition parameters and scanning settings). Advanced imaging techniques that closely reflect underlying pathological abnormalities include a new MRI sequence, useful for the assessment of intraparenchymal vessel wall inflammation: Vessel Wall Imaging (VWI) (Küker W et al, 2008). This is a sequence that combines suppression of the signal from intracranial arteries (black blood) with suppression of the signal from the CSF around the main intracranial arteries, proximal and distal to the circle of Willis. This effect results in the ability to visualize both the inside and outside of the vessel wall. Previous studies have identified the expected pattern of lesions found on these types of sequences: a diffuse and homogeneous concentric thickening in the case of an inflammatory process of the wall (vasculitis), vs. an eccentric, localized and heterogeneous thickening in the case of atherosclerotic pathology (Küker W et al, 2008; Swartz RH et al 2009). These alterations reflect the underlying pathogenetic process and correspond to the ongoing inflammation. Given the diameter of intracranial arteries (from 2-3 mm proximal to less than 1 mm distal to the circle of Willis), a sub millimetric spatial resolution is required to allow the detection of small changes in the vessel wall (such as plaques, wall thickening and focal enhancements), especially for the more distal intracranial arteries; hence its application requires the use of high magnetic field strength (3 Tesla). Only recently, with the greater availability of suitable machines and thanks to the optimization of the acquisition times, VWI has been introduced into clinical practice in highly specialized centers; however, the evaluation of the scans should be executed by experienced neuroradiologists for a correct interpretation of the results (Dieleman N et al, 2014; Lindenholz A et al, 2018). Given the potential of the technique, the use of VWI is therefore gradually expanding its clinical applications in cerebral vasculitis (and beyond): VWI has proved useful in guiding brain biopsy, increasing its diagnostic sensitivity, although the data still require confirmation in larger cohorts (Zeiler SR et al, 2018). Based on this recent evidence, the combined use of VWI and SWI sequences with standard MRI sequences could help in the pathophysiological characterization and differential diagnosis of inflammatory forms and could be useful in identifying AQP4-NMOSD and MOGAD patients at risk of accrual of disabilities.

Beyond imaging, the use of highly sensitive live cell-based assays (CBA) has largely improved the serological diagnosis of NMOSD and MOGAD and their distinction from MS. Traditionally, ongoing autoantibody production is considered via two broadly discrete pathways: continual germinal centre (GC) activity versus long-lived plasma cells (LLPCs) (Sun B et al, 2021). To date, some observations suggest a dominant role of GC activity versus LLPCs in the generation of AQP4-IgG (Wilson R et al., 2018). Moreover, annualized relapse rates in NMOSD are reduced by anti-CD20 monoclonal antibody likely to spare non-proliferative CD20- LLPCs (Damato V et al, 2016). Yet, these medications do not reduce serum AQP4-IgG levels: an observation which presents a potential clinical-serological paradox in a disease with proven pathogenic autoantibodies.

On the other hand, anti-MOG antibodies are typically of the IgG1 isotype, acting mainly through complement activation, with no clear difference between patients with monophasic or relapsing course (Keller et al, 2021.). Timing of testing is important as anti-MOG antibody titres fluctuate and can decrease over months from presentation (Waters P et al, 2019).

Along with these immunological biomarkers, there are several circulating biomarkers which could be applied not only in AQP4-NMOSD and MOGAD but also for MS progression. Neurofilament light chain (NfL) and Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) represent markers of neuroaxonal and astrocyte damage respectively and have the potential to become reliable predictors of disease activity and disability in IDD and to support the recognition of distinct features between these conditions. Previous studies reported that serum NfL increased with the EDSS score in patients with MS, NMOSD, and MOGAD (Kim H et al, 2020). Moreover, serum GFAP level in NMOSD reflected disease activity and treatment efficacy and correlated with the EDSS score. However, these studies are limited by the small sample size, the retrospective, and the single center study design. Longitudinal follow-up data to verify the clinical value of these biomarkers are lacking. The combination of MRI and serum biomarkers using advanced techniques, along with clinical markers, may represent a comprehensive approach to improve the recognition of MS progression, the identification of MOGAD, AQP4-NMOSD and atypical or seronegative forms, while improving their long-term management.

Aims

Primary:

- To identify a reproducible and reliable pattern of pathological enhancement in VWI and SWI sequences allowing the differential diagnosis between MS, NMOSD, MOGAD
- To identify differential serological and imaging biomarkers reflecting specific pathogenetic pathways and subclinical disease activity between MS, AQP4-NMOSD and MOGAD.
- To develop a diagnostic probability score for the differential diagnosis between MS, NMOSD, MOGAD based on the integration of clinical, serological and neuroimaging features, including findings from unconventional MRI sequences (SWI and VWI).

Secondary:

- To demonstrate the utility of VWI and SWI in the follow-up of patients with NMOSD and MOGAD to assess residual inflammatory activity, with possible implications in therapeutic management.

Study design.

Retro-prospective longitudinal, multicenter, nonprofit study.

Study duration: 2 years (1 year for enrolment + 1 years for follow up).

Study population:

‘Cases’ will include patients with:

- suspected diagnosis of NMOSD
- suspected diagnosis of MOGAD

‘Controls’ will include patients with:

- MS of new diagnosis and undergoing therapy

Estimated sample size: 50 patients.

Enrolment procedure: identification of eligible patients by reviewing medical records from hospitalizations and outpatient settings.

Enrolment site: Department of Neurology 2 of the Careggi University Hospital. Department of Neurology of University of Siena, Department of Neurology of the University of Verona.

Evaluation Protocol:

Enrolled patients, after acquisition of informed consent, will undergo an extensive evaluation including clinical, laboratory and instrumental data.

More specifically, at the time of enrollment, patients will execute:

- neurological examination including neuropsychological evaluation
- screening blood tests for dysimmunity and systemic vasculitis
- brain MRI without and with mdc with both conventional sequences (T1, T2, T2-FLAIR, T1 with mdc and T2-FLAIR with mdc) and SWI and VWI type sequences with and without mdc. VWI will be based on PDW black blood sequences with and without contrast medium, isotropic with high resolution. All sequences used will be 3D, isotropic, high-resolution to make the comparison as homogeneous as possible.

- rachicentesis with neuroimmunological study (except for patients with SVD-type leukoencephalopathy).

The clinical-instrumental follow-up will then be modulated according to the baseline neuroradiological findings: in patients with evidence of pathological contrast uptake at the first brain MRI, a similar MRI protocol will be repeated at one month, three months, six months, one year and two years intervals. In patients negative at the first brain MRI, this will be repeated after one year and after two years. In parallel, clinical updates with outpatient evaluations will be repeated.

Setting:

Clinical evaluations will be performed in the hospital department and/or outpatient setting.

Blood and CSF examinations will be taken in the hospital department and/or outpatient setting and analyzed at the general laboratory.

All MRIs will be performed on the same machine, MRI Ingenia Philips 3.0 Tesla. The MRI images will be evaluated by two experienced neuroradiologists blinded to clinical-laboratory information.

Departments involved:

- Neurology 2
- Neuroradiology
- General laboratory

CANDIDATE'S ROLE:

The candidate will be responsible for clinical evaluation of patients and for the organization of basal and follow-up MRI. Then, he/she will manage the collection of clinical, instrumental and laboratory data within a database, and then will dedicate to their statistical analysis and dissemination of results.

Bibliography:

- Battaglini, Marco, Mark Jenkinson, and Nicola De Stefano. 2018. "SIENA-XL for Improving the Assessment of Gray and White Matter Volume Changes on Brain MRI." *Human Brain Mapping* 39 (3): 1063–77. <https://doi.org/10.1002/hbm.23828>.
- Bennett, J. L., J. de Seze, M. Lana-Peixoto, J. Palace, A. Waldman, B. Banwell, S. Schippling, et al. 2015. "Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis: Seeing Differences through Optical Coherence Tomography." *Multiple Sclerosis Journal*. <https://doi.org/10.1177/1352458514567216>.
- Brownlee, Wallace J, Dan R Altmann, Ferran Prados, Katherine A Miszkiel, Arman Eshaghi, Claudia A M Gandini Wheeler-Kingshott, Frederik Barkhof, and Olga Ciccarelli. 2019. "Early Imaging Predictors of Long-Term Outcomes in Relapse-Onset Multiple Sclerosis." *Brain* 142 (8): 2276–87. <https://doi.org/10.1093/brain/awz156>.
- Chung, Karen K, Daniel Altmann, Frederik Barkhof, Katherine Miszkiel, Peter A Brex, Jonathan O'Riordan, Michael Ebner, et al. 2020. "A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes." *Annals of Neurology* 87 (1): 63–74. <https://doi.org/10.1002/ana.25637>.
- Cobo-Calvo, Alvaro, Anne Ruiz, Elisabeth Maillart, Bertrand Audoin, Helene Zephir, Bertrand Bourre, Jonathan Ciron, et al. 2018. "Clinical Spectrum and Prognostic Value of CNS MOG Autoimmunity in Adults: The MOGADOR Study." *Neurology* 90 (21): e1858–69. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005560>.
- Collorone, Sara, Ferran Prados, Baris Kanber, Niamh M. Cawley, Carmen Tur, Francesco Grussu, Bhavana S. Solanky, et al. 2021. "Brain Microstructural and Metabolic Alterations Detected in Vivo at Onset of the First Demyelinating Event." *Brain* 144 (5): 1409–21. <https://doi.org/10.1093/brain/awab043>.
- Cortese, Rosa, Antonio Giorgio, Gianmarco Severa, and Nicola De Stefano. 2021. "MRI Prognostic Factors in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, and Myelin Oligodendrocyte Antibody Disease." *Frontiers in Neurology* 12 (November). <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.679881>.
- Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016 Nov 1;73(11):1342-1348. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1637.
- Granziera, Cristina, Jens Wuerfel, Frederik Barkhof, Massimiliano Calabrese, Nicola De Stefano, Christian Enzinger, Nikos Evangelou, et al. 2021. "Quantitative Magnetic Resonance Imaging towards Clinical Application in

- Multiple Sclerosis.” *Brain* 144 (5): 1296. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAB029>.
- Höftberger, Romana, Yong Guo, Eoin P. Flanagan, A. Sebastian Lopez-Chiriboga, Verena Endmayr, Sonja Hochmeister, Damir Joldic, et al. 2020. “The Pathology of Central Nervous System Inflammatory Demyelinating Disease Accompanying Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody.” *Acta Neuropathologica* 139 (5): 875–92. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02132-y>.
- Jasiak-Zatonska, Michalina, Alicja Kalinowska-Lyszczarz, Sławomir Michalak, and Wojciech Kozubski. 2016. “The Immunology of Neuromyelitis Optica-Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives.” *International Journal of Molecular Sciences* 17 (3): 273. <https://doi.org/10.3390/ijms17030273>.
- Kaden, Enrico, Nathaniel D. Kelm, Robert P. Carson, Mark D. Does, and Daniel C. Alexander. 2016. “Multi-Compartment Microscopic Diffusion Imaging.” *NeuroImage* 139 (October): 346–59. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.06.002>.
- Keller CW, Lopez JA, Wendel EM, Ramanathan S, Gross CC, Klotz L, Reindl M, Dale RC, Wiendl H, Rostásy K, Brilot F, Lünemann JD. Complement Activation Is a Prominent Feature of MOGAD. *Ann Neurol*. 2021 Dec;90(6):976-982. doi: 10.1002/ana.26226.
- Kim H, Lee EJ, Kim S, Choi LK, Kim K, Kim HW, Kim KK, Lim YM. Serum biomarkers in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Mar 17;7(3):e708. doi: 10.1212/NXI.0000000000000708
- Kolind, Shannon, Arshia Seddigh, Anna Combes, Bretta Russell-Schulz, Roger Tam, Vignan Yogendrakumar, Sean Deoni, et al. 2015. “Brain and Cord Myelin Water Imaging: A Progressive Multiple Sclerosis Biomarker.” *NeuroImage : Clinical* 9: 574. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2015.10.002>.
- Küker W, Gaertner S, Nägele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: A diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(1):23-29. doi:10.1159/000135649
- Lindenholz A, Van Der Kolk AG, Zwanenburg JJM, Hendrikse J. The use and pitfalls of intracranial vessel wall imaging: How we do it. *Radiology*. 2018;286(1):12-28. doi:10.1148/radiol.2017162096
- Lu, Po Jui, Youngjin Yoo, Reza Rahmanzadeh, Riccardo Galbusera, Matthias Weigel, Pascal Ceccaldi, Thanh D. Nguyen, et al. 2021. “GAMER MRI: Gated-Attention Mechanism Ranking of Multi-Contrast MRI in Brain Pathology.” *NeuroImage : Clinical* 29 (January): 102522. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2020.102522>.
- Marignier, Romain, Yael Hachohen, Alvaro Cobo-Calvo, Anne-Katrin Pröbstel, Orhan Aktas, Harry Alexopoulos, Maria-Pia Amato, et al. 2021. “Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease.” *The Lancet. Neurology* 20 (9): 762–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00218-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00218-0).
- Nakamura, Kunio, Nicolas Guizard, Vladimir S. Fonov, Sridar Narayanan, D. Louis Collins, and Douglas L. Arnold. 2014. “Jacobian Integration Method Increases the Statistical Power to Measure Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis.” *NeuroImage: Clinical* 4 (January): 10–17. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2013.10.015>.
- Nguyen, Thanh D., Cynthia Wisnieff, Mitchell A. Cooper, Dushyant Kumar, Ashish Raj, Pascal Spincemaille, Yi Wang, Tim Vartanian, and Susan A. Gauthier. 2012. “T2 Prep Three-Dimensional Spiral Imaging with Efficient Whole Brain Coverage for Myelin Water Quantification at 1.5 Tesla.” *Magnetic Resonance in Medicine* 67 (3): 614–21. <https://doi.org/10.1002/MRM.24128>.
- Ronneberger, Olaf, Philipp Fischer, and Thomas Brox. 2015. “U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation.” *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* 9351: 234–41. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28.
- Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology*. 2009;72(7):627-634. doi:10.1212/01.wnl.0000342470.69739.b3
- Sun B, Ramberger M, O'Connor KC, Bashford-Rogers RJM, Irani SR. The B cell immunobiology that underlies CNS autoantibody-mediated diseases. *Nat Rev Neurol*. 2020 Sep;16(9):481-492. doi: 10.1038/s41582-020-0381-z.
- Tustison, Nicholas J., Brian B. Avants, Philip A. Cook, Yuanjie Zheng, Alexander Egan, Paul A. Yushkevich, and James C. Gee. 2010. “N4ITK: Improved N3 Bias Correction.” *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29 (6): 1310–20. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>.
- Waters P, Fadda G, Woodhall M, O'Mahony J, Brown RA, Castro DA, Longoni G, Irani SR, Sun B, Yeh EA, Marrie RA, Arnold DL, Banwell B, Bar-Or A; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):82-93. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2940
- Wilson R, Makuch M, Kienzler AK, Varley J, Taylor J, Woodhall M, Palace J, Leite MI, Waters P, Irani SR. Condition-dependent generation of aquaporin-4 antibodies from circulating B cells in neuromyelitis optica. *Brain*. 2018 Apr 1;141(4):1063-1074. doi: 10.1093/brain/awy010.
- Wingerchuk, Dean M., Brenda Banwell, Jeffrey L. Bennett, Philippe Cabre, William Carroll, Tanuja Chitnis, Jérôme de Seze, et al. 2015. “International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders.” *Neurology* 85 (2): 177–89. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.

