

IRCCS: FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO - MILANO

Aree di Riconoscimento (come da DM)

**EMERGENZA-URGENZA NELLE GRANDI CRONICITA'
RIPARAZIONE E SOSTITUZIONE DI CELLULE, ORGANI E TESSUTI**

AREE TEMATICHE

Area Tematica 1 CARDIOLOGIA - PNEUMOLOGIA

Area Tematica 2 (solo politematici) ONCOLOGIA

Area Tematica 3 (solo politematici) GASTROENTEROLOGIA

Area Tematica 4 (solo politematici) NEUROLOGIA

Area Tematica 5 (solo politematici) OSTETRICIA E GINECOLOGIA

Area Tematica 6 (solo politematici) TRAPIANTOLOGIA

LINEE DI RICERCA

Linea di ricerca n.1: DAL LABORATORIO AL LETTO DEL MALATO: UN PROGRAMMA MULTIDISCIPLINARE PER RIDURRE L'IMPATTO DELLE MALATTIE CARDIO-RESPIRATORIE

Linea di ricerca n.1 AREA TEMATICA DI RIFERIMENTO: CARDIOLOGIA-PNEUMOLOGIA

Linea di ricerca n.2: APPROCCIO INTEGRATO ALLO STUDIO DELLE MALATTIE EMATOLOGICHE ONCOLOGICHE E DELLE CITOPENIE IMMUNI

Linea di ricerca n.2 AREA TEMATICA DI RIFERIMENTO: ONCOLOGIA

Linea di ricerca n.3: APPROCCIO INTEGRATO ALLO STUDIO DELLE MALATTIE EMATOLOGICHE NON-ONCOLOGICHE E IMMUNOLOGICHE

Linea di ricerca n.3 AREA TEMATICA DI RIFERIMENTO: EMATOLOGIA E IMMUNOLOGIA

Linea di ricerca n.4: NUOVI APPROCCI DI MEDICINA DI PRECISIONE IN GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA

Linea di ricerca n.4 AREA TEMATICA DI RIFERIMENTO: GASTROENTEROLOGIA

Linea di ricerca n.5: MALATTIE E DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO

Linea di ricerca n.5 AREA TEMATICA DI RIFERIMENTO: NEUROLOGIA

Linea di ricerca n.6 (solo politematici): PROMOZIONE DELLA SALUTE E DELLA QUALITÀ DI VITA DELLA DIADE MADRE-NEONATO

Linea di ricerca n.6 AREA TEMATICA DI RIFERIMENTO: OSTETRICIA E GINECOLOGIA

Linea di ricerca n.7 (solo politematici): LA DONNA AL CENTRO: SALUTE FEMMINILE E GENITORIALITÀ

Linea di ricerca n.7 AREA TEMATICA DI RIFERIMENTO: OSTETRICIA E GINECOLOGIA

Linea di ricerca n.8 (solo politematici): TRAPIANTI DI CELLULE ED ORGANI

Linea di ricerca n.8 AREA TEMATICA DI RIFERIMENTO: TRAPIANTOLOGIA

**ISTITUTO FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
AREA TEMATICA CARDIOLOGIA-PNEUMOLOGIA**

Linea di Ricerca N. 1

Titolo Linea Dal laboratorio al letto del malato: un programma multidisciplinare per ridurre l'impatto delle malattie cardio-respiratorie

A. Descrizione linea di attività

Attraverso le più moderne tecniche di indagine per la endotipizzazione e fenotipizzazione del paziente con malattie cardio respiratorie acute e croniche si definiranno le basi di interventi di medicina di precisione, che includano interventi di prevenzione, definizione di biomarcatori prognostici e trattamenti invasivi e non invasivi.

In particolare si effettueranno studi sulla fisiopatologia della insufficienza respiratoria anche utilizzando metodiche avanzate di monitoraggio cardio-respiratorio e modelli animali. Principali UUOO coinvolte : Pneumologia, Cardiologia, Anestesia-Rianimazione, Chirurgia toracica e Malattie Infettive.

B. Premessa/Background

Le malattie cardiovascolari e respiratorie rappresentano la prima causa di morbilità, mortalità e costi sanitari nel mondo. La gestione delle forme acute e croniche di queste patologie riveste quindi primaria importanza. In particolare i pazienti affetti da multimorbilità possono avere una risposta minore alle terapie e una maggiore propensione al rapido aggravamento. Lo scompenso cardiocircolatorio e la insufficienza respiratoria sono due delle patologie a più alto impatto socio economico e risultano associate a un impegno assistenziale rilevante. La gestione di tali patologie può richiedere l'utilizzo di metodiche di supporto vitale anche avanzato incluso ventilazione meccanica e sostituzione delle funzioni d'organo mediante supporto extracorporeo fino al trapianto d'organo. La ricerca in ambito cardiorespiratorio si avvale dell'uso di metodiche strumentali e di imaging avanzate e di metodologie -omiche che permettono di comprendere meglio la fisiopatologia delle patologie cardio respiratorie e definire test diagnostici e trattamenti personalizzati sulla base della genetica individuale, le esposizioni ambientali, le interazioni microbiomiche e i fattori legati alle abitudini di vita

C. Razionale

La collaborazione multidisciplinare che include Pneumologia, Cardiologia, Anestesia-Rianimazione, Chirurgia toracica e Malattie Infettive consentirà di definire diversi sotto insiemi di linee di ricerca nell'ambito cardio respiratorio. In particolare lo studio del ruolo delle interazioni batteriche, fungine e virali, incluse le interazioni polmone-intestino, consentirà un approccio innovativo ed integrato alle patologie croniche e acute su croniche sia cardiologiche che respiratorie. Lo studio dell'epidemiologia e della fisiopatologia dei meccanismi dell'insufficienza respiratoria acuta e del danno cardiopolmonare da ventilazione, sia su paziente che su modello animale, è fondamentale per una migliore impostazione del supporto ventilatorio e per la definizione del ruolo del supporto extracorporeo nella gestione del paziente critico. Su questa linea, la valutazione di metodiche innovative nella rianimazione cardiopolmonare su modelli animali di arresto cardiaco e nel paziente critico porterà al miglioramento dell'outcome clinico. Inoltre l'approccio multidisciplinare alle patologie cardiache come lo scompenso e l'ipertensione arteriosa sistemica e polmonare consentirà di identificare fattori di rischio e potenziali nuovi target terapeutici. Lo studio della epidemiologia, del microbioma e dei fattori di rischio associati alla sviluppo di infezioni nosocomiali consentirà di identificare metodiche di diagnosi precoce e trattamento mirato fondamentali per ridurre l'impatto delle infezioni legate all'assistenza. Lo stesso approccio sarà utilizzato nello studio di approcci terapeutici innovativi nel paziente con sepsi e shock settico. La ricerca su metodiche innovative, miniinvasive di trattamento delle patologie cardiache ischemiche e valvolari consentirà di ridurre l'impatto assistenziale.

D. Obiettivi Globali

1. valutazione in modelli cellulari e animali della fisiopatologia delle malattie cardiorespiratorie; 2. definizione di pattern di interazione microbiologica a livello polmone-intestino ed effetti sullo stato di salute; 3. identificazione di biomarcatori prognostici nello scompenso cardiocircolatorio, nel trapianto di polmone,

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE IRCCS 2022-2024

nelle patologie respiratorie e nella sepsi; 4. caratterizzazione della fisiopatologia dell'insufficienza respiratoria e del danno polmonare da ventilazione; 5. identificazione di modalità di trattamento della insufficienza cardiorespiratoria, dello shock settico e della sindrome post arresto cardiaco che impattino sulla sopravvivenza e la qualità di vita.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

Definizione di: 1. Nuove informazioni sulla epidemiologia e gli aspetti gestionali di malattie respiratorie rare o orfane come fibrosi cistica dell'adulto e bronchiectasie nella realtà italiana. 3. Ruolo del microbioma polmonare e gastrointestinale, anche in funzione del relativo profilo, nelle patologie acute e croniche cardiopolmonari, con particolare riferimento ai pazienti con malattie rare o orfane e ai pazienti critici. 3. Nuove informazioni su Epidemiologia, fisiopatologia e trattamento avanzato (es. ECMO) della ARDS associata o meno a infezioni, in particolare in ambito COVID19. 4. Nuove informazioni in Epidemiologia, fattori di rischio e trattamento delle infezioni e della sepsi in particolare nel paziente cardiorespiratorio critico. 5. Messa a punto e validazione di Nuovi approcci terapeutici miniinvasivi nella gestione dei pazienti con cardiopatie. 6. Nuove informazioni sulla Fisiopatologia della ipertensione sistemica e polmonare in pazienti con malattie rare del polmone e trapianto di organo.

ISTITUTO **FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO**
AREA TEMATICA **ONCOLOGIA**

Linea di Ricerca **N. 2**

Titolo Linea **Approccio integrato allo studio delle malattie ematologiche oncologiche e delle citopenie immuni**

A. Descrizione linea di attività

- 1) Studio dell'emopoiesi midollare e caratterizzazione di lesioni genetico-molecolari nelle leucemie acute, sindromi mielodisplastiche, sindromi mieloproliferative croniche, linfomi, discrasie plasmacellulari e citopenie immuni tramite metodi di next generation sequencing, trascrittomica, single cell sequencing, epigenomica e modelli funzionali in vitro
- 2) Studio di marcatori molecolari diagnostici, prognostici e di follow-up clinico; identificazione di possibili target terapeutici
- 3) Sperimentazione clinica di nuovi farmaci nel trattamento delle neoplasie ematologiche
- 4) Sviluppo di nuovi approcci trapiantologici e utilizzo terapie cellulari in oncoematologia e patologie autoimmuni

B. Premessa/Background

Le neoplasie ematologiche presentano una ampia eterogeneità clinico-biologica. Le nuove tecnologie consentono di valutare l'evoluzione clonale della malattia oncoematologica, in particolar modo in quelle forme che riconoscono una fase a- o pauci-sintomatica, come il mieloma e le mielodisplasie a basso rischio. L'identificazione di nuovi marcatori molecolari di diagnosi e di tracciamento del clone permette una migliore gestione della malattia, personalizzando la strategia terapeutica nell'ambito delle opzioni terapeutiche oggi disponibili. In particolare, l'uso di nuovi farmaci pro-apoptotici permette di ottenere ottime risposte in subset di pazienti affetti da disordini mieloidi e linfoidei, a fronte di un fallimento con terapie convenzionali. Inoltre, possiamo meglio definire dei subset di pazienti nei quali le tecniche convenzionali non permettono di confermare la clonalità o di stratificare quelli a prognosi peggiore, come nelle mielofibrosi. Infine, in alcuni ambiti, come quello delle citopenie immuni e delle sindromi mielodisplastiche a basso rischio, manca un aggiornato workup diagnostico in quanto queste forme presentano un overlapping dal punto di vista patogenetico. Infine, il settore dei trapianti di cellule staminali emopoietiche (CSE) e delle terapie cellulari appare in costante espansione sia per l'utilizzo anche in pazienti di età avanzata, sia per lo sviluppo di tecniche di bioingegneria che per il suo uso nel trattamento di malattie autoimmuni.

C. Razionale

La disponibilità di strumenti per l'analisi di mutazioni geniche, delle anomalie numeriche dei cromosomi e dei profili trascrittomici ed epigenomici consente oggi di ottenere con relativa facilità informazioni sulla struttura biologico-molecolare del tumore ematologico che possono riflettersi sulla gestione del paziente alla diagnosi. Inoltre, queste nuove potenzialità tecniche e di laboratorio possono permettere di sviluppare una sempre più sensibile e specifica analisi della malattia residua minima con importanti implicazioni cliniche. Quindi l'implementazione di protocolli di laboratorio avanzati potrà dare un risvolto traslazionale a questi studi che comprenderanno pazienti con diagnosi e recidiva affetti da leucemia linfoide, sindromi mieloproliferative croniche e sindromi mielodisplastiche e mieloproliferative, linfomi, disordini linfoproliferativi quali la leucemia linfatica cronica, linfomi, mieloma multiplo, come anche pazienti non neoplastici affetti da anemia emolitica e trombocitopenia autoimmune e aplasia midollare. Tecniche di sequenziamento NGS possono aiutare nell'inquadrare sottotipi molecolari e dare anche informazioni sulle scelte terapeutiche, ad es nelle leucemie acute mieloidi, dove nuovi inibitori di BCL2 hanno tassi di risposta significativi ma imprevedibili, e spesso producono citopenie profonde. In questo ambito, tecniche genomiche combinate a tecniche di single-cell sequencing offrono le migliori possibilità di identificare biomarkers di risposta e studiare i meccanismi intrinseci ed estrinseci alla base delle citopenie. Queste conoscenze inoltre permetteranno anche di sviluppare studi funzionali per valutare i meccanismi ed i pathway molecolari associati a nuove alterazioni molecolari identificate nell'ambito delle nostre linee di ricerca. Queste informazioni potranno avere un ruolo molto importante anche nell'utilizzo delle terapie cellulari avanzate.

D. Obiettivi Globali

- 1) Studio con NGS di anomalie genomiche coinvolte nella trasformazione ed evoluzione di tumori ematologici, e loro studio funzionale su modelli biologici
- 2) Correlazione dei dati genomici con l'inquadramento diagnostico avanzato, la prognosi ed il tracciamento nel tempo del clone patologico e sue eventuali varianti
- 3) Identificazione di pathway e biomarker di risposta a nuove molecole verso terapie convenzionali
- 4) Partecipazione a studi nazionali ed internazionali di tipo interventistico ed osservazionale
- 5) Realizzazione di una rete interdisciplinare specialistica per le attività cliniche e di ricerca con terapie convenzionali e innovative

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

Sviluppo e validazione di nuovi protocolli diagnostici integrati per supportare studi clinici innovativi dedicati alle neoplasie ematologiche ed alle citopenie immuni. Il loro utilizzo per la scelta della terapia (convenzionale e/o innovativa) sarà correlato con il follow-up di questi pazienti anche con l'uso delle informazioni riportate nella cartella clinica informatizzata. Questi studi potranno consentire di valutare di concerto con AGENAS l'impatto di queste procedure sul SSN, al fine di ottimizzare le risorse disponibili.

In particolare, sulla base dei nostri obiettivi si prevede di meglio definire:

- 1) Individuazione e validazione di nuovi Aspetti gestionali del paziente onco-ematologico sulla base dei nuovi approcci terapeutici e di laboratorio.
- 2) Individuazione di Meccanismi di evoluzione e progressione neoplastica e loro implicazioni nella gestione terapeutica del paziente onco-ematologico.
- 3) Definizione di strumenti per il Miglioramento della sopravvivenza libera da malattia nei pazienti sottoposti a trapianto di CSE e/o candidabili a protocolli di terapia cellulare avanzata.

**ISTITUTO FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
AREA TEMATICA EMATOLOGIA E IMMUNOLOGIA**

Linea di Ricerca N. 3

Titolo Linea Approccio integrato allo studio delle malattie ematologiche non-oncologiche e immunologiche

A. Descrizione linea di attività

1. Studi epidemiologici per l'analisi dell'incidenza e della prevalenza di malattie congenite e acquisite del globulo rosso e dell'emostasi e immunologiche; 2. Studio degli aspetti eziopatogenici delle patologie ematologiche non-oncologiche e immunologiche usando metodi di next-generation sequencing, trascrittomica, funzionali e di espressione in vitro e loro associazione con dati fenotipi, clinici e ambientali; 3. Valutazione dell'attivazione dell'endotelio e del cross-talk tra i processi infiammatori/immunologici che portano all'attivazione della coagulazione in diversi contesti di malattia; 4. Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci nuovi nelle patologie rare

B. Premessa/Background

Le malattie ematologiche non-oncologiche e le malattie immunologiche possono provocare importanti quadri clinici che richiedono la collaborazione tra ematologi e internisti per una diagnosi accurata e per impostare il migliore trattamento, soprattutto in relazione allo sviluppo e all'applicazione di nuove terapie. Analisi dettagliate della fisiopatogenesi delle malattie del globulo rosso e di quelle trombotiche ed emorragiche congenite o acquisite (causate da tumori, malattie autoimmuni, infezioni, COVID-19, etc) possono fornire gli strumenti per ottimizzare diagnosi e cura e migliorare la predizione prognostica. La ricerca in questo contesto necessita di un approccio multidisciplinare e si avvale di metodiche avanzate con strumenti a intermedio/alto throughput e dello studio integrato di genoma, trascrittoma, proteoma e metaboloma che consentono una visione d'insieme dei processi fisiopatologici. Questi studi richiedono una profonda conoscenza laboratoristica, con il coinvolgimento di genetisti e bioinformatici, clinici ed epidemiologi esperti per la programmazione di studi clinici appropriati che consentano di definire la causalità dei processi citati. Questi studi potrebbero superare le problematiche legate all'eterogeneità della risposta ai trattamenti portando alla personalizzazione della medicina basata su genetica individuale, esposizioni ambientali, fattori legati alle abitudini di vita e loro interazione.

C. Razionale

L'approccio al paziente con malattia ematologica non oncologica o immunologica di tutte le età (neonato, pediatrico e adulto) può essere complesso e il raggiungimento della terapia più appropriata deve essere basata sulle evidenze scientifiche e ai dati storici del paziente con l'obiettivo di personalizzare la cura e il percorso di prevenzione migliore. In tutti i campi è emersa la necessità di implementare le conoscenze attuali attraverso un rapporto sinergico tra ricerca di base e traslazionale al fine di comprendere meglio l'eziopatogenesi della malattia e sviluppare nuovi approcci terapeutici più efficaci. Per poter fare ciò è necessaria la collaborazione di esperti che raccolgano i dati scientifici attualmente mancanti tenendo conto, tra l'altro, della varietà delle manifestazioni cliniche e delle complicanze che possono colpire diversi apparati come ad esempio quelli cardiovascolare, gastrointestinale, muscolo-scheletrico etc; degli effetti sulla qualità della vita; dell'applicazione di tecniche di imaging point-of-care per la diagnosi e la prevenzione delle complicanze e della telemedicina; della necessità di disporre di dati sull'efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci disponibili.

Da un punto di vista laboratoristico, la valutazione del profilo emostatico e delle alterazioni del globulo rosso, la misurazione di nuovi biomarcatori, endoteliali, infiammatori, immunologici e la caratterizzazione del background genetico unita alle conoscenze delle modificazioni epigenetiche, trascrizionali, del profilo proteico e metabolico permetteranno di comprendere i meccanismi molecolari alla base di fenotipi patologici (correlazione genotipo-fenotipo) e di complicanze multifattoriali.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE IRCCS 2022-2024

La caratterizzazione dell'alterazione emostatica nelle principali malattie internistiche acute e croniche può portare a individuare nuove strategie diagnostiche, prognostiche e terapeutiche nei pazienti che ne sono affetti o che richiedono ospedalizzazione nei reparti di medicina interna.

D. Obiettivi Globali

1. Ottimizzazione della raccolta dati in registri internazionali con CRF standardizzate per studi epidemiologici
2. Attraverso metodiche quali next-generation sequencing, single cell sequencing, studi funzionali, espressione in vitro di proteine ricombinanti, definire l'eziopatogenesi e identificare nuovi biomarcatori trasferibili nella pratica clinica come test point-of-care per decisioni cliniche preventive e/o curative
3. 'Correzione' dei difetti dei fattori della coagulazione con utilizzo di approcci molecolari e di gene therapy
4. Approfondire aspetti biologici e clinici che influenzano la bilancia emostatica in pazienti con malattie internistiche acute e croniche.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

1. Individuazione di nuove informazioni in epidemiologia e aspetti gestionali di malattie ematologiche non oncologiche e immunologiche, rare e comuni;
2. Identificazione e validazione di marcatori biomolecolari e meccanismi patogenetici alla base dell'eterogeneità fenotipica delle malattie emostatiche, del globulo rosso e immunologiche;
3. Individuazione validazione e messa a punto di nuovi trattamenti farmacologici per i pazienti affetti;
4. Individuazione di nuove informazioni relative al fenotipo clinico trombotico e/o emorragico delle principali malattie internistiche mediante studi clinici osservazionali o studi pre-clinici (modelli cellulari, organoidi, modelli animali).

ISTITUTO FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO AREA TEMATICA GASTROENTEROLOGIA

Linea di Ricerca N. 4

Titolo Linea Nuovi approcci di medicina di precisione in gastroenterologia ed epatologia

A. Descrizione linea di attività

La linea di ricerca in gastroenterologia affronterà le principali tematiche cliniche del campo applicando metodiche di genetica, biologia molecolare, immunologia cellulare oltre che metodiche diagnostiche e terapeutiche innovative ai fini dello studio della cura delle patologie gastrointestinali ed epatologiche. La fusione tra attività di scienza di laboratorio, conoscenza approfondita delle casistiche cliniche di riferimento in Fondazione e capacità di fare rete con altri centri clinici permetterà lo sviluppo di protocolli diagnostici e terapeutici innovativi su casistiche ampie e rappresentative, facilitando approcci di medicina di precisione e di terapia personalizzata.

B. Premessa/Background

Studi svolti dalle Società scientifiche d'area con il Ministero della Salute dimostrano che i ricoveri per malattie digestive rappresentano almeno il 10-12 % del totale, essendone quindi la prima o seconda causa. Inoltre, molte patologie gastrointestinali sono croniche/recidivanti e impattano marcatamente sulle attività lavorative e sociali e sulla qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti, con una massiva richiesta di prestazioni ambulatoriali al SSN. Le patologie gastroenterologiche comprendono anche alcune tra le più frequenti (i.e. carcinoma colo-rettale) o tra le più aggressive (carcinoma del pancreas, colangiocarcinoma) neoplasie umane. La componente immune presente nell'apparato digerente, la più ampia superficie del nostro corpo in contatto con l'esterno, in particolare con le complesse componenti del microbiota, fa sì che esso sia sede di importanti malattie immunomediate ad andamento cronico. L'apparato digerente è anche sede di malattie rare, così come della forma più nota dell'epidemiche condizione di malattia multimetabolica, cioè la steatoepatite non-alcoolica, gravata da complicità multi-organo. Ultimamente la gestione di tutte

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE IRCCS 2022-2024

le malattie digestive ha mostrato grandi progressi nello sviluppo di nuove tecniche diagnostiche, nella comprensione dei meccanismi etiopatogenetici, nell'utilizzo di approcci terapeutici innovativi. Vari unmet needs sono tuttavia ancora presenti in questi campi e lo studio di tutte queste aree sarà il focus di questa linea.

C. Razionale

La Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico vanta da anni una tradizione di eccellenza nei campi della ricerca traslazionale, della ricerca clinica e dell'assistenza dei pazienti affetti da malattie gastroenterologiche ed epatologiche. Essa infatti rappresenta da tempo un punto di riferimento nazionale ed internazionale per queste patologie e da ciò consegue ovviamente la disponibilità di casistiche assai numerose in vari settori della gastroenterologia. Nel campo dell'apparato digerente, sono particolarmente numerose, nell'ordine di migliaia di pazienti, le popolazioni di pazienti con malattia celiaca e con malattie infiammatorie croniche intestinali. Altri ricercatori si occupano di patologie rare quali l'acalasia, la pseudo-obstruzione cronica intestinale e la linfangectasia intestinale, pur con numeri assai minori, sono anch'essi divenuti punti di riferimento internazionale. In epatologia, le casistiche spaziano dal portatore di infezione virale, alla sindrome da fegato grasso, alle epatopatie autoimmuni, sino alla cirrosi scompensata, all'epatocarcinoma e ai pazienti sottoposti a trapianto epatico. Su tutte queste casistiche gastroenterologiche ed epatologiche, oltre alle descritte attività assistenziali, viene svolta un'intensa attività di ricerca clinica, includendo sperimentazioni cliniche di nuove metodologie diagnostiche e di nuovi approcci terapeutici così come di ricerca traslazionale: ricerche genetiche, molecolari e multiomiche, studi dell'immunità mucosale e sistemica, dell'assetto del microbiota intestinale, tutte prevalentemente rivolte all'identificazione di pattern geno-fenotipici di malattia o di biomarcatori diagnostici o prognostici. Sulla base di quanto sopra, si evince come la Fondazione rappresenti un milieu ideale per l'avanzamento delle nostre conoscenze etiopatogenetiche, diagnostiche e terapeutiche in gastroenterologia.

D. Obiettivi Globali

1) Studio delle associazioni genetiche e identificazione di geni correlati a malattie GI ed epatiche 2) Studio di biomarcatori molecolari per la diagnosi e la prognosi di malattia 3) studio della storia naturale di malattie gastroenteriche ed epatiche a decorso cronico 4) studio del coinvolgimento di altri organi/apparati/sistemi in patologie epatiche e gastroenteriche 5) utilizzo e valutazione di nuove metodiche ecografiche e fibroelastografiche in malattie gastroenteriche ed epatiche 6) studio del ruolo di metodiche endoscopiche nella diagnosi e nel trattamento di patologie gastroenteriche 7) valutazione di terapie innovative nel trattamento di patologie epatiche e gastroenteriche.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

Lo sviluppo della linea di ricerca permetterà verosimilmente di a) riconoscere nuove potenzialità diagnostiche e terapeutiche nel campo delle malattie gastroenteriche ed epatiche. b) identificare e validare pattern genotipici specifici e/o biomarcatori diagnostico-prognostici permetterà una maggiore rapidità di diagnosi e una maggiore potenzialità di personalizzazione dell'approccio diagnostico-terapeutico. c) identificare informazioni utili alla valutazione dei coinvolgimenti "sistemici" da parte di malattie epatogastroenterologiche e viceversa d) sviluppare e validare nuove esperienze diagnostiche e terapeutiche applicabili in vari campi della gastroenterologia e) Miglioramento nella gestione assistenziale dei pazienti in area gastroenterologica per tempi e qualità delle diagnosi e delle cure f) sviluppare linee-guida e PDTA da condividere con centri più periferici creando un sistema virtuoso Hub and Spokes, da validare con il contributo di società scientifiche e di AGENAS

**ISTITUTO FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
AREA TEMATICA NEUROLOGIA**

Linea di Ricerca N. 5

Titolo Linea Malattie e disturbi del sistema nervoso

A. Descrizione linea di attività

Studi di meccanismi eziopatogenetici delle malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer, demenze correlate, m. di Parkinson, Parkinsonismi e altre), delle malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale e periferico, cerebrovascolari, neuromuscolari e rare a base genetica ed acquisita, disturbi psichiatrici, beneficiando delle casistiche cliniche dell'IRCCS e utilizzando moderne tecniche di imaging e analisi molecolare, per individuare marcatori di patologia ed implementare approcci terapeutici basati sullo sviluppo di terapie molecolari, geniche, rigenerative e di neurostimolazione cerebrale, integrando con approcci diagnostici e terapeutici offerti da psicologia e neuropsicologia.

B. Premessa/Background

Le neuroscienze costituiscono uno dei settori che maggiormente hanno beneficiato dei progressi della medicina molecolare e delle tecniche di neuroimaging e neurofisiologia clinica, diagnostica e terapeutica, rendendo possibili enormi progressi nella definizione e classificazione delle diverse patologie neurologiche e psichiatriche. Questi progressi terapeutici sono stati particolarmente evidenti nelle malattie monogeniche e in quelle immunomediate, con una reale possibilità di modificare storie naturali di malattia (con i casi emblematici dell'Atrofia Muscolare Spinale, della Neuropatia da Transtiretina, della Distrofia Muscolare di Duchenne e della Sclerosi Multipla).

Meno decisivi sono stati gli avanzamenti in patologie a maggiore prevalenza e a probabile eziologia multifattoriale. In questi l'approfondita conoscenza relativa ai meccanismi non ha finora consentito lo sviluppo di approcci terapeutici efficaci, come dimostrato dal non raggiungimento di outcome rilevanti in larghi studi clinici multicentrici internazionali. Il settore delle neuroscienze beneficerà in modo particolarmente rilevante dei progressi nelle aree della biotecnologia, che hanno consentito lo sviluppo di sistemi biologici complessi in grado di simulare la malattia al fine di selezionare molecole promettenti finalizzate allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici, consentendo di ridurre tempi e costi del processo di produzione dei farmaci nella sperimentazione pre-clinica.

C. Razionale

Negli ultimi decenni si è assistito a una vera e propria rivoluzione nel campo delle neuroscienze, passando da un sistema di diagnostica basato sulla clinica e su pochi altri ausili alla moderna diagnostica che utilizza sia le potenzialità di neuroimaging che di analisi genetico-molecolare. Progressi notevoli sono stati ottenuti nel trattamento delle malattie tempo-dipendenti come le malattie cerebrovascolari e delle patologie infiammatorie tra cui la sclerosi multipla, mentre le patologie neurodegenerative e una parte rilevante delle malattie psichiatriche rimangono ancora prive di trattamenti efficaci nella maggior parte dei casi. In tutti i campi della neurologia e delle neuroscienze è emersa la necessità di implementare le conoscenze attuali attraverso un rapporto sinergico tra ricerca di base e traslazionale al fine di sviluppare nuovi approcci terapeutici più efficaci. In tale contesto è chiave lo studio dei meccanismi biochimici, genetici ed epigenetici sia a livello tissutale che di singola cellula attraverso l'integrazione di diverse tecnologie genomiche, trascrittomiche, proteomiche e metabolomiche, nonché di immagine, neurofisiologia e neurostimolazione. In particolare lo sviluppo di modelli cellulari basati su cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) paziente specifici sia in modelli bidimensionali che "organoidi" e bioprinting 3D potrà consentire un significativo avanzamento nella caratterizzazione di nuovi meccanismi patogenetici, nell'individuazione di biomarcatori di malattia e nella messa a punto di screening farmacologici. Contemporaneamente è stato ottenuto un notevole progresso tecnologico in terapie rivascularizzanti, immunomodulanti (tra cui anticorpi monoclonali e piccole molecole), nell'utilizzo di oligonucleotidi antisense e di vettori virali per il transfer genico, da soli o in combinazione con terapie cellulari, strumenti che devono essere ulteriormente implementati verso una cura per i pazienti con patologie del sistema nervoso centrale e periferico.

D. Obiettivi Globali

Definizione di modelli di inquadramento clinico e diagnostici avanzati in patologie neurologiche vascolari, degenerative, infiammatorie, psichiatriche e genetiche, anche attraverso l'ottimizzazione della collaborazione con reti nazionali ed internazionali e di database significativi per processo patologico.

Identificazione e messa a punto di protocolli basati su nuovi modelli sperimentali in vitro ed in vivo in grado di catturare la complessità delle interazioni molecolari e cellulari specifiche del sistema nervoso.

Ottimizzazione di metodiche di neurostimolazione cerebrale e spinale.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

nuove informazioni diagnostiche, prognostiche e di modelling cellulare sulla base di tecnologie avanzate (next generation sequencing, neuroimaging, modelli sperimentali cellulari e animali, protocolli di neurostimolazione invasiva e non invasiva). testare e validare modelli innovativi di diagnosi e terapia.

Le seguenti attività verranno utilizzate per la verifica dei risultati:

1. identificazione e validazione di target molecolari sulle patologie in oggetto
2. messa a punto, validazione e utilizzo clinico delle nuove tecnologie molecolari disponibili
3. stesura di linee guida nelle casistiche in oggetto in raccordo con società scientifiche
4. partecipazione a sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci in qualità di coordinatore
5. messa a punto validazione e implementazione di protocolli per nuove terapie.

I risultati ottenuti dalle indagini sopracitate permetteranno lo sviluppo di un panel di strategie terapeutiche maggiormente adeguate alla complessità delle malattie del sistema nervoso

**ISTITUTO FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
AREA TEMATICA OSTETRICIA E GINECOLOGIA**

Linea di Ricerca N. 6

Titolo Linea Promozione della salute e della qualità di vita della diade madre-neonato

A. Descrizione linea di attività

La linea di ricerca costituisce un progetto longitudinale, dalla gravidanza all'età pediatrica, di prevenzione, diagnosi, terapia e follow-up delle sindromi ostetriche e delle problematiche acute e croniche neonatali con possibili ripercussioni sulla salute durante l'intero ciclo della vita. Il periodo prenatale/neonatale è una fase di estrema vulnerabilità in cui noxae patogene possono alterare le traiettorie di sviluppo di organi ed apparati modificandone l'assetto epigenetico mentre gli interventi preventivi e terapeutici messi in atto durante tale periodo offrono la maggior efficacia per l'ottimizzazione degli outcome di salute.

B. Premessa/Background

I progressi dell'assistenza ostetrico-neonatalogica hanno determinato una riduzione della morbilità materna e della mortalità peri- e neonatale con aumento della sopravvivenza di neonati pretermine e iposviluppati di età gestazionale sempre più bassa nonché neonati a termine affetti da malattie genetiche rare o patologie complesse che richiedono chirurgia o supporto cardiocircolatorio avanzato - ECMO.

Questi risultati originano dalla possibilità di predire con tecniche biofisiche, molecolari e genetiche l'alto rischio di sviluppo di patologie ostetriche o fetali, così come dalla possibilità di trattare disfunzioni metaboliche e patologie anche oncologiche pre-esistenti alla gravidanza.

La criticità assistenziale del neonato riguarda sia la fase acuta che cronica con possibili alterazioni della funzione respiratoria, cardiocircolatoria, immunitaria, cerebrale, renale, gastrointestinale e di quella neurosensoriale e del neurosviluppo che richiedono assistenza specialistica in epoca postnatale e nel follow-up pediatrico. In questo contesto le strategie di prevenzione e di promozione della salute, a partire dalla gravidanza e dall'epoca neonatale, permettono di ottimizzare lo sviluppo auxologico e neurocomportamentale del neonato sano e identificare precocemente il neonato che presenta una deviazione dal suo fisiologico sviluppo e che necessita di strategie di intervento e follow-up individualizzati.

C. Razionale

Lo sviluppo e il perfezionamento della predizione e della diagnosi precoce delle sindromi ostetriche e delle patologie fetali, consente la predisposizione di interventi di prevenzione secondaria e/o di sorveglianza dedicata alla gestante a rischio, migliorando le capacità di diagnosi precoce e terapia delle patologie materne e fetali durante la gravidanza e nel delicato momento del parto vaginale o addominale chirurgico e favorendo dall'altra parte un impiego di risorse mediche adeguato alla gravidanza a basso rischio. La capacità di identificare le diverse vie fisiopatologiche delle sindromi ostetriche e delle patologie fetali permette di precisare ulteriormente criteri di diagnosi, terapia in gravidanza e follow-up. Grande attenzione verrà data anche allo studio degli aspetti sociali e psicologici di una genitorialità responsabile. L'approfondimento della conoscenza dei meccanismi fisiologici che sottendono ad un ottimale sviluppo auxologico e neuroevolutivo è indispensabile per ottimizzare la presa in carico del neonato e della sua famiglia. Ciò assume ancora più importanza alla luce del marcato aumento della prevalenza delle malattie cronic-degenerative che hanno le loro origini nelle fasi iniziali della vita e che influiscono negativamente sulla qualità di vita del singolo individuo e della sua famiglia, oltre a comportare un elevato costo economico per l'intera società. La maggiore conoscenza dei fattori di rischio, delle cause patogenetiche, strategie diagnostiche e terapeutiche/riabilitative delle patologie acute e croniche del neonato ad alto rischio permette inoltre di migliorare non solo gli esiti perinatali ma anche a lungo termine. Il nostro IRCCS dispone di un dipartimento della Donna, del Bambino e del Neonato d'eccellenza oltre ad essere centro di riferimento per molteplici malattie rare, costituendo quindi un grande laboratorio di studio per verificare le ipotesi sopra riportate.

D. Obiettivi Globali

L'obiettivo è migliorare gli strumenti di predizione, diagnosi e trattamento delle patologie ostetriche e fetali e promuovere lo stato di salute della gestante e la qualità di vita del neonato dai primi giorni mediante l'identificazione di: 1) strategie di prevenzione secondaria e terapie ostetriche precoci 2) promozione della salute della diade mamma-bambino; 3) riconoscimento dei fattori di rischio di sviluppo auxologico e neuro-comportamentale non ottimale; 4) strategie assistenziali e terapeutico-riabilitative delle patologie acute e croniche del nato pretermine o con malattia genetica rara o complessa multi-sistemica; 5) implementazione dei programmi di follow-up a lungo termine.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

I risultati attesi nel triennio includono: 1) sviluppo di nuove strategie di predizione e prevenzione; 2) ottimizzazione delle tecniche di monitoraggio per la prevenzione e la diagnosi del danno placentare e multiorgano materno, fetale e neonatale; 3) messa a punto, validazione e utilizzo di nuove tecniche diagnostiche (biofisiche, molecolari, genetiche/epigenetiche) per la diagnosi delle malattie materne, placentari e fetoneonatali e malattie genetiche rare; 4) sviluppo di modelli animali e in vitro per lo studio della patogenesi e trattamento delle patologie perinatali; 5) elaborazione di nuove procedure assistenziali e di trattamento per la fase acuta e cronica; 6) definizione di nuovi protocolli di intervento; 7) programmi di follow-up abilitativi/riabilitativi a lungo termine

**ISTITUTO FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
AREA TEMATICA OSTETRICIA E GINECOLOGIA**

Linea di Ricerca N. 7

Titolo Linea La donna al centro: salute femminile e genitorialità

A. Descrizione linea di attività

La linea di ricerca comprende le attività rivolte allo studio di aspetti relativi all'impatto di numerose condizioni mediche e sociali connesse al genere femminile - i.e. le patologie benigne e maligne del sistema riproduttivo, la fertilità, le conseguenze del parto, la violenza di genere - sulla salute psico-fisica della donna e sulla genitorialità. La tematica verrà affrontata in tutti i suoi risvolti, dai fattori psico-sociali e ginecologici che

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE IRCCS 2022-2024

possono interferire con la salute globale della donna agli aspetti sociali e psicologici della fertilità e della genitorialità responsabile.

B. Premessa/Background

La dimensione di genere è stata intesa non solo come differenze biologiche e sessuali, ma anche come diversità sociale, culturale e comportamentale. In questo contesto l'adozione del modello biopsicosociale come strategia di approccio alla persona risulta particolarmente utile nello studio delle patologie del sistema riproduttivo femminile e della fertilità.

Le patologie ginecologiche, così come i fattori psicologici e sociali che influenzano negativamente la salute psico-fisica della donna, sono condizioni molto frequenti che impattano notevolmente sulla qualità di vita della donna e sulle sue scelte riproduttive, richiedendo notevoli investimenti in termini di risorse. A riguardo, è importante sottolineare l'impatto molto negativo sulla salute della donna di alcuni fattori quali la drastica riduzione della parità, l'innalzamento dell'età in cui la donna cerca di prole, l'anticipazione dell'età della pubertà, l'aumento degli anni di vita in post-menopausa.

In linea con quanto previsto dal PNR 2021-2027, è necessario combinare innovatività e miglioramento delle cure alla donna non solo con la sostenibilità dei sistemi sanitari, ma anche con una visione sempre più olistica della salute umana (specificamente della salute della donna affetta da patologie del sistema riproduttivo), considerando le interconnessioni con le altre aree della medicina, della biologia, della psicologia, delle scienze umane all'interno di una società sempre più globalizzata e multietnica.

C. Razionale

La problematica verrà affrontata in modo globale, tenendo conto di tutte le prospettive. Si studieranno i risvolti diagnostici, preventivi e terapeutici delle patologie organiche, funzionali e psicologiche che possono interferire con la salute femminile, la fertilità, il desiderio di genitorialità. Grande attenzione verrà data anche agli aspetti sociali (in particolar modo all'impatto della violenza di genere e di specifiche dimensioni legate all'immigrazione sulla salute psico-fisica della donna) e preventivi, nonché alla tematica della sostenibilità.

I sottopunti della ricerca sono i seguenti:

- 1) Studio delle condizioni ginecologiche che possono interferire con la salute femminile, sia organiche che psico-sociali (quali ad esempio endometriosi, miomi uterini, tumori ginecologici, patologia vulvare/cervicale/endometriale, violenza di genere, contraccezione, anovulatorietà, menopausa precoce/anticipata, infezioni, malformazioni genitali).
- 2) Studio dell'infertilità (sia maschile che femminile) e delle terapie dell'infertilità (inclusa l'abortività). Fanno parte di questa tematica anche la preservazione della fertilità e la diagnosi preimpianto;
- 3) Aspetti di prevenzione ed epidemiologia delle malattie dell'apparato genitale femminile;
- 4) Definizione di un approccio integrato e multidisciplinare tra elementi sanitari e sociali (nello specifico per lo studio del fenomeno della violenza di genere e di patologie legate all'immigrazione), in un'ottica di personalizzazione delle cure.
- 5) Sviluppo di progetti di ricerca clinica basati sulla "real world evidence" e "woman centric" per la verifica dell'efficacia e della costo-efficacia degli interventi in ambito ginecologico;

D. Obiettivi Globali

L'obiettivo globale, vale a dire favorire e migliorare la salute femminile con lo scopo ultimo di migliorare la salute bio-psico-sociale delle generazioni future, verrà affrontato inseguendo sottopunti specifici integrati tra loro.

- 1) Sviluppo, studio e implementazione pilota di programmi di prevenzione;
- 2) Sviluppo e validazione di soluzioni di medicina personalizzata e di programmi di stepped-care con focalizzazione sulla qualità della vita;
- 3) Coinvolgimento come stakeholders per la ricerca pre-clinica, ricerca sanitaria traslazionale e clinica, di realtà universitarie, industria, associazioni di pazienti, istituzioni sociali.

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE IRCCS 2022-2024

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

La linea di ricerca si pone l'obiettivo di arricchire la conoscenza sui meccanismi che influenzano la genitorialità e la salute femminile, nonché di sviluppare approcci preventivi e terapeutici attraverso studi che ambiscono a modificare linea guida o PDTA.

Nello specifico ci attendiamo di:

- 1) Valutare il beneficio di interventi preventivi e terapeutici nell'ambito delle patologie ginecologiche, dell'infertilità e della violenza di genere;
- 2) Mettere a punto e standardizzare nuovi protocolli operativi;
- 3) Sviluppare e validare test predittivi da trasferire nella pratica clinica;

Alla fine del triennio, verrà organizzato un incontro nazionale in cui verranno presentati e discussi gli 8 studi più rilevanti emersi da questa linea.

ISTITUTO FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO AREA TEMATICA TRAPIANTOLOGIA

Linea di Ricerca N. 8

Titolo Linea Trapianti di cellule ed organi

A. Descrizione linea di attività

La linea di attività Trapianti di Cellule ed Organi è caratterizzata da una serie di filoni investigativi con l'obiettivo principale di migliorare gli outcomes nei pazienti trapiantati. È quindi in corso un'attività di ricerca che copre tutte le fasi critiche, dal processo di donazione di cellule ed organi (polmoni, fegato e reni), alla gestione del donatore multiorgano (sia a cuore battente che a cuore fermo), alla perfusione di organi isolati mediante machine perfusion, fino al monitoraggio avanzato clinico/immunologico nei riceventi. Nell'ambito di ognuna delle fasi citate sono in corso studi sia pre-clinici (in vitro, in vivo) che clinici (retrospettivi e prospettivi).

B. Premessa/Background

Il trapianto ha come obiettivo principale il trattamento di gravi patologie come per esempio l'end stage liver disease, le neoplasie epatiche, la fibrosi cistica, l'insufficienza respiratoria o l'insufficienza renale cronica terminale. Nonostante i trattamenti di diverse patologie abbiano modificato il panorama delle indicazioni al trapianto (p.e. HCV), la discrepanza tra pazienti in lista d'attesa e la disponibilità di organi idonei al trapianto rimane ancora un problema irrisolto. In aggiunta, l'aging progressivo della popolazione generale determina spesso il riscontro di organi funzionalmente sub-ottimali e quindi non utilizzabili a scopo trapiantologico; di conseguenza, l'accesso al trapianto risulta ancora fortemente limitato ad un numero ristretto di pazienti.

Risulta quindi prioritario attivare delle linee di ricerca finalizzate ad aumentare la qualità ed il numero degli organi disponibili, p.e. rigenerando gli organi provenienti da donatori sub-ottimali, mediante dispositivi innovativi quali le machine perfusion. Al momento del trapianto, risulta poi necessario monitorare i fattori chiave per la sopravvivenza del graft e del paziente quali l'aderenza terapeutica (p.e. paziente pediatrico/adolescente), la comparsa di infezioni, neoplasie, disfunzioni metaboliche, rigetti e le recidive delle patologie di base. Per molte di queste complicanze purtroppo non esistono ancora delle terapie specifiche come nel caso del rigetto anticorpo mediato.

C. Razionale

Risulta quindi fondamentale incrementare le conoscenze dei meccanismi patogenetici che hanno un ruolo chiave sui risultati a breve e lungo termine del Tx. Sarà prioritario investigare approcci innovativi sui donatori sia in morte cerebrale che cardiaca, sperimentando terapie precoci per la preservazione d'organo. È infatti dimostrato che alcuni fattori dell'immunità innata (p.e. il complemento) si attivano immediatamente sia a livello sistemico (attivazione plasmatica) che a livello locale (sintesi intraparenchimale) determinando

PROGRAMMAZIONE TRIENNALE IRCCS 2022-2024

“inflammaging” tissutale. Nello stesso tempo, il danno da ischemia/riperfusion può ulteriormente danneggiare gli organi, soprattutto in presenza di tempi di ischemia particolarmente elevati. In questa fase critica del processo di donazione sono molto evidenti i progressi raggiungibili con l’utilizzo delle machine perfusion, che garantiscono il mantenimento di un assetto metabolico controllato, limitando i danni da stress ossidativo e rimuovendo i fattori che determinano inflammaging. Questi approcci innovativi permettono inoltre di somministrare farmaci o terapie cellulari (Advance Therapy), rigenerando organi altrimenti sub-ottimali.

Riguardo il post trapianto, risulterà particolarmente importante sperimentare nuove terapie di induzione e mantenimento, monitorando la compliance terapeutica mediante approcci di telemedicina; è necessario inoltre sperimentare nuovi biomarcatori in grado di identificare precocemente condizioni quali la ritardata ripresa funzionale, il rigetto, le infezioni, le recidive delle patologie di base o le neoplasie. In questo contesto, dove spesso l’esecuzione di una biopsia non risulta sempre attuabile, sono di particolare interesse gli studi riguardanti le Extracellular Vesicles e la Single cell RNA-Seq, che consentiranno di generare nuovi approcci di medicina di precisione. In ultimo, sarà fondamentale investigare nuovi trattamenti del rigetto anticorpo mediato, una delle principali cause di perdita del graft.

D. Obiettivi Globali

-Incrementare gli organi utilizzabili attraverso l’ottimizzazione del donatore, degli organi isolati e del ricevente

-Rigenerare Organi sub-ottimali (machine perfusion) sviluppando prodotti di Advanced Therapy per l’ingegneria tissutale (iPSCs, organoidi, 3D bioprinting, genome editing)

-Valutare l’incidenza e l’impatto sugli outcomes delle infezioni, neoplasie e disfunzioni d’organo

-Identificare nuovi meccanismi patogenetici (p.e. Extracellular Vesicles) dei rigetti, delle recidive post-Tx sperimentando approcci terapeutici innovativi

-Migliorare la compliance nel paziente Tx

-Implementare il biobanking e le applicazioni di medicina di precisione (EVs e single cell RNAseq)

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

-Realizzazione di nuovi modelli sperimentali in vivo:

- DBD-DCD con modulazione farmacologica per la prevenzione del danno d’organo nel donatore

- Sperimentazione delle machine perfusion associate a terapie innovative farmacologiche ed Advanced - Therapies Cellulari per rigenerazione di organi subottimali

-miRNA profiling delle EV circolanti/urinarie associato a complicanze post trapianto

-Single Cell RNA profiling associato a complicanze post trapianto

-Ottimizzazione delle tecniche di sostituzione d’organo (supporti extracorporei quali dialisi, ECMO, ECCO2R, liver support) pre-trapianto e peri-trapianto

-Attivazione di nuovi trials clinici multicentrici come coordinatore