

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

Area di Riconoscimento

- 1) URGENZA-EMERGENZA NELL'ADULTO E NEL BAMBINO*
- 2) RIPARAZIONE E SOSTITUZIONE DI CELLULE, ORGANI E TESSUTI*

Linea di ricerca n.1:

EMERGENZA-URGENZA NELLE GRANDI CRONICITA'

Linea di ricerca n.2:

EMERGENZA-URGENZA NELLE PATOLOGIE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Linea di ricerca n.3:

NEUROSCIENZE CLINICHE E DI BASE

Linea di ricerca n.4:

TRAPIANTI E ORGANI ARTIFICIALI

Linea di ricerca n.5:

TERAPIA GENICA E CELLULARE

Linea di ricerca n.6:

**GENOMICA, EPIGENOMICA E PROTEOMICA PER LA MEDICINA
PERSONALIZZATA**

ISTITUTO	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE
Linea di Ricerca N.	1
Titolo Linea	EMERGENZA-URGENZA NELLE GRANDI CRONICITA'

A. Descrizione linea di attività

Studio delle complicanze nelle coorti dei pazienti caratterizzati da gravi patologie croniche, associate a multi-comorbidità.

B. Premessa/Background

Il quadro sanitario degli ultimi decenni è radicalmente mutato a causa del marcato aumento della vita media, l'aumento della sopravvivenza di numerose patologie croniche (cardiovascolari, polmonari, renali, neoplastiche, diabete) a cui si accompagna un aumento degli eventi acuti con impatto sulla qualità di vita e sulla spesa sanitaria. In particolare sono in aumento gli anziani con polipatologie, trattati con molteplici terapie. Gli eventi che si caratterizzano con presentazioni di urgenza o emergenza medica, che intrinsecamente richiedono un ambiente ospedaliero, sono di particolare rilevanza: è necessario soddisfare i bisogni sanitari dei cittadini e al contempo si devono pianificare organizzazioni efficienti ed economicamente sostenibili.

Razionale

Il nostro Istituto ha un Pronto Soccorso fra i più importanti della Regione Lombardia, che affronta praticamente tutte le patologie e le età, dal neonato al paziente geriatrico. Questo costituisce quindi un grande laboratorio di studio per verificare la frequenza e l'evoluzione delle patologie che portano al trattamento in emergenza/urgenza. Un ulteriore plusvalore è determinato dalla presenza di un centro di riferimento per le patologie rare, che tratta oltre 260 patologie: questo consente di valutarne le implicazioni sul sistema sanitario ospedaliero, sia dal punto di vista diagnostico/terapeutico, sia dal punto di vista organizzativo. Infine la disponibilità di avanzate piattaforme di inquadramento molecolare e di imaging, consente di acquisire nuove informazioni sui pazienti in emergenza/urgenza, di tipo patogenetico, diagnostico e terapeutico.

C. Obiettivi Globali

L'istituto, oltre a valutare gli aspetti epidemiologici di tali eventi, approfondirà le nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche nell'ambito delle emergenza-urgenza che caratterizza la grande cronicità.

D. Risultati attesi e misurabili nel triennio

Valutazione degli aspetti clinici dei pazienti con gravi cronicità con particolare riferimento all'emergenza/urgenza. Valutazione dell'impatto globale di malattie rare sul sistema sanitario, con specifica analisi dei percorsi ambulatoriali versus emergenza e urgenza. Implementazione di linee guida per il trattamento ospedaliero di pazienti con patologie rare.

ISTITUTO	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE
Linea di Ricerca N.	2
Titolo Linea	emergenza-urgenza nelle patologie della donna e del bambino

A. Descrizione linea di attività

Solo recentemente si è vista la affermazione della medicina di genere e compresa la necessità di studiare i meccanismi mediante i quali differenze di genere influenzano molteplici stati patologici e i conseguenti approcci terapeutici. data la presenza nel nostro Istituto di una delle più importanti cliniche osterico-ginecologiche italiane, neonatologiche e pediatriche, si studieranno le principali patologie con caratteristiche di emergenza e urgenza che caratterizzano la donna dentro e fuori dalla gravidanza, e le patologie di emergenza e urgenza nel neonato e nel bambino.

B. Premessa/Background

. Lo studio della salute della donna si estende quindi a tutte quelle patologie che possono compire il genere femminile sia fuori che durante la gravidanza..

C. Razionale

Il nostro IRCCS, oltre ad avere un Pronto Soccorso fra i principali della regione di appartenenza, possiede al suo interno una clinica osterica-ginecologica di primaria importanza. Si possono quindi programmare studi sulla salute della donna e sulle differenze di genere in molteplici patologie con presentazione in emergenza-urgenza . In particolare si intende focalizzare gli studi su: i) patologie specifiche della donna, i loro meccanismi patogenetici e le implicazioni terapeutiche, con particolare riferimento alle presentazioni cliniche in emergenza e urgenza; e ii) patologie nel neonato,

D. Obiettivi Globali

Sviluppo di studi per la valutazioni di patologie della donna e la loro influenza sulle presentazioni cliniche, con particolare riferimento all'emergenza/urgenza e della loro ricaduta sul neonato.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

Valutazioni dell'incidenza e prevalenza di patologie ostetrico-ginecologiche che rivestono carattere di emergenza e urgenza. Identificazione di nuovi marcatori differenziali di genere come rischio prognostico e di risposta a protocolli/ linee guida diagnostico/terapeutiche. Esecuzione di studi monocentrici e partecipazione a studi multicentrici con finalità preventive per la salute della donna e per la sicurezza riproduttiva.

ISTITUTO	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE
Linea di Ricerca N.	3
Titolo Linea	NEUROSCIENZE CLINICHE E DI BASE

A. Descrizione linea di attività

Studi sulle malattie neurodegenerative come la malattia di Parkinson e l'Alzheimer, sulle malattie a patogenesi infiammatoria e autoimmune come la sclerosi multipla, sulle malattie neuromuscolari e rare a base genetica. Gli studi beneficeranno delle casistiche cliniche a disposizione dell'IRCCS in queste patologie, utilizzando le più moderne tecniche di imaging e di analisi molecolare al fine di implementare nuovi approcci terapeutici, fra cui la neurostimolazione; particolare attenzione verrà posta allo sviluppo di terapie cellulari con cellule staminali e terapie con trasferimento genico.

B. Premessa/Background

Le neuroscienze sono uno dei settori che maggiormente ha beneficiato dei progressi della medicina molecolare e delle moderne tecniche di neuroimaging. Ciò ha permesso di fare degli enormi progressi nella definizione e classificazione delle diverse patologie neurologiche e neuromuscolari. Per di più queste più approfondite conoscenze, comprendenti anche i meccanismi molecolari alla base della patogenesi di molte di queste patologie, hanno già portato a sviluppare innovativi approcci terapeutici. Tuttavia è necessario considerare i numerosi fallimenti terapeutici con approcci tradizionali avvenuti al livello di clinical trials. E' però evidente che questo settore beneficerà in modo particolarmente rilevante dallo sviluppo di approcci terapeutici che utilizzino cellule staminali, in particolare staminali mesenchimali, per sostituire i deficit neuronali presenti o per potenziare i tipi cellulari in corso di riduzione/esaurimento.

C. Razionale

Negli ultimi tre decenni si è assistito a una vera e propria rivoluzione nel campo delle neuroscienze, passando da un sistema di diagnostica neurologica basato sulla clinica e su pochi altri ausili diagnostici alla moderna diagnostica che utilizza al massimo le potenzialità di neuroimaging sia quelle della diagnostica geneticomolecolare. Tuttavia le conoscenze attuali ci fanno capire appieno la difficoltà di curare queste patologie, in particolare quelle genetiche ma anche le patologie neurologiche degenerative, con approcci farmacologici convenzionali.

Al contempo abbiamo enormemente aumentato le nostre conoscenze sulle cellule staminali e la nostra capacità di identificarle, isolarle e manipolarle. Terapie geniche cellulari capaci di introdurre geni sani, previa manipolazione ex vivo, sono state già testate con successo.

Da qui sfida di utilizzare nelle patologie neurologiche, previa caratterizzazione sempre più precisa, terapie cellulari avanzate.

D. Obiettivi Globali

Definizione di modelli di inquadramento clinico e diagnostici avanzati in patologie neurologiche degenerative, infiammatorie e genetiche, nell'ottica di costruire le basi per terapie cellulari. messa a punto di protocolli su cellule staminali e su vettori per terapie geniche.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

Saranno disponibili informazioni patogenetiche e diagnostiche sulla base di tecnologie avanzate (next generation sequencing, neuroimaging, modelli sperimentali cellulari e animali).

Le casistiche relative a malattie genetiche e rare verranno utilizzate per testare modelli innovativi di diagnosi e terapia.

ISTITUTO	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE
Linea di Ricerca N.	4
Titolo Linea	TRAPIANTI E ORGANI ARTIFICIALI

A. Descrizione linea di attività

Ricerche nei trapianti di organi e tessuti con particolare riguardo a: i) caratterizzazione sempre più precisa dello stato funzionale dell'organo del donatore e ii) ricondizionamento di organi marginali o addirittura non idonei per il trapianto. Messa a punto di protocolli di follow up nei pazienti trapiantati con particolare riguardo a casistiche di particolare complessità (e.g. trapianto di polmone in pazienti con fibrosi cistica).

B. Premessa/Background

I trapianti d'organo sono ormai da tempo la modalità terapeutica migliore per l'insufficienza acuta cronica grave della funzionalità renale, epatica, polmonare e cardiaca, grazie ai successi della terapia chirurgica ed a sempre più efficaci farmaci immunosoppressori. Tuttavia una ancora maggiore diffusione dei trapianti d'organo è ostacolata dalla carenza di organi/donatori. Il rapporto tra pazienti in lista di attesa per trapianto e numero di organi trapiantabili è largamente a favore dei primi, determinando una permanenza in dialisi per l'insufficienza renale e la morte di un elevato numero di pazienti per gli altri tipi di trapianto. E' necessario quindi ottimizzare le modalità di raccolta e di conservazione dei organi da trapiantare. A trapianto avvenuto è ancora importante sviluppare metodiche diagnostiche sempre più efficaci e sempre meno invasive per il monitoraggio dei pazienti.

C. Razionale

L'ottimizzazione delle modalità di raccolta, preparazione e conservazione nel tempo di organi solidi costituisce campo di intervento multidisciplinare con notevoli potenzialità, soprattutto se si immagina un uso sempre più diffuso del donatore a cuore non-battente. Il nostro Istituto ha esperienza pluriennale con la perfusione di polmoni in condizioni non ottimali, ritenuti non trapiantabili, ottenendo in alcuni casi un ricondizionamento dell'organo, documentato con dati funzionali, metabolici ed infine con buon risultato clinico. Dati incoraggianti sono disponibili ora anche per altri tipi di trapianto. Modalità ottimizzate per aumentare il tempo di ischemia sopportabile dagli organi trapiantabili, fino ad una loro possibile crioconservazione stanno già dando risultati incoraggianti, così come già dimostrato per il sangue cordonale e il midollo. Infine l'ottimizzazione del follow up è da allargare al numero più ampio possibile di pazienti con modalità innovative.

D. Obiettivi Globali

Mediante approccio multidisciplinare l'Istituto avrà l'obiettivo di aumentare la disponibilità di organi per il trapianto riducendo quindi morbilità e mortalità dei pazienti in lista d'attesa. L'Istituto svilupperà modalità cliniche e strumentali innovative per il follow up dei pazienti.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

Ulteriore espansione delle sperimentazioni sul ricondizionamento d'organo, precliniche su modelli sperimentali e cliniche su polmone, fegato, e rene. Verranno ampliate le modalità di valutazione metabolica e funzionale degli organi ricondizionati, utilizzando anche le nuove tecnologie ora disponibili (analisi molecolari genomiche e proteomiche, imaging avanzato). Sviluppo di test molecolari per la caratterizzazione di patologie infettive o di rigetto nel paziente trapiantato.

ISTITUTO	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE
Linea di Ricerca N.	5
Titolo Linea	TERAPIA GENICA E CELLULARE

A. Descrizione linea di attività

Sviluppo delle attività precliniche e cliniche relative alla terapia genica e alla terapia con cellule staminali o di altro tipo, ad esempio cellule del sistema immunitario, in patologie genetiche e neoplastiche. La terapia genica si presta già ora come un'opzione possibilmente curativa per malattia genetiche quali ad esempio l'emofilia o la talassemia. L'uso di cellule immunitarie può essere sperimentato in patologie emato-oncologiche ed oncologiche.

La disponibilità di una Cell Factory consente di sviluppare in particolare i progetti che comportino la selezione, ingegnerizzazione ed espansione cellulare a fini terapeutici.

B. Premessa/Background

Lo sviluppo di terapie basate sul trasferimento di geni che sostituiscono la funzione di geni mutati non funzionanti è molto avanzato. Questo tema è di particolare interesse per il nostro Istituto data la presenza di numerose casistiche di patologie rare, spesso genetiche e passibili quindi di terapia genica; sono oggetto di studi particolarmente interessanti patologie ematologiche e neuromuscolari.

Anche per quanto riguarda le terapie cellulari si sono fatti grandi progressi con l'introduzione clinica delle CAR T cells-based therapies in campo emato-oncologico ed oncologico. Si pensi poi alla necessità di dover ulteriormente testare l'applicabilità di terapie cellulari basate sulla manipolazione di cellule staminali, che nonostante gli iniziali entusiasmi richiede ancora importantissimi passi avanti, sia per quanto riguarda i meccanismi funzionali sia per documentarne l'effettiva efficacia clinica.

C. Razionale

Il nostro istituto è centro di riferimento per numerose patologie rare (oltre 260) che spesso sono target ideali per un approccio basato sulla terapia genica. In quest'ottica, l'Istituto ha la possibilità di essere un centro di sperimentazione clinica a partire da quelle di fase I/II. In specifico patologie ematologiche, quali l'emofilia, e patologie neuromuscolari, sono particolarmente interessanti ed oggetto di studio da parte di molte società biotecnologiche. Anche per le terapie cellulari, il nostro Istituto ha dato significativi contributi multidisciplinari, soprattutto preclinici, e ha recentemente pianificato una ulteriore espansione della sua capacità di manipolazione cellulare nella Cell Factory.

In questo settore il contributo di un IRCCS pubblico, visti gli utilizzi spesso impropri visti in tutto il mondo, è certamente pertinente.

D. Obiettivi Globali

Sviluppo di programmi preclinici e clinici di terapia genica, comprensivi di sperimentazioni di fase I.

Sviluppo del filone di terapia cellulare, con il pieno utilizzo della Cell Factory, e con la partecipazione a programmi clinici multicentrici. Implementazione delle più moderne tecnologie di laboratorio e di imaging nel settore in oggetto.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

Implementazione delle procedure e degli adeguamenti strutturali e tecnologici per le sperimentazioni di fase I presso tutte le unità operative che rientrano nella programmazione strategica. Partecipazione a sperimentazioni di terapia genica. Messa a punto delle tecnologie di laboratorio e di imaging più

Programmaione Triennale 2018-2020 Istituti di Ricovero e Cura Carattere Scientifico (IRCCS)
aggiornate nel settore terapia genica/cellulare. Ulteriore sviluppo di ricerche precliniche atte a
espander/consolidare il settore.

ISTITUTO	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE
Linea di Ricerca N.	6
Titolo Linea	GENOMICA, EPIGENOMICA E PROTEOMICA PER LA MEDICINA PERSONALIZZATA:

A. Descrizione linea di attività

Sviluppo di tecnologie all'avanguardia e loro implementazione nella terapia genica, cellulare e trapiantologica, nonché nelle patologie loro correlate, permettono oggi una personalizzazione dell'approccio diagnostico e terapeutico. Tale sviluppo si basa su: i) tecnologie acquisite con finanziamenti Conto Capitale (next generation sequencing, spettrometria di massa per acidi nucleici, nCounter technology, spettrometria di massa per sezioni istologiche, etc.); ii) approcci di imaging, con particolare riferimento agli aspetti metabolico-funzionali, integrati con le tecnologie al punto i; e iii) linee guida per l'efficace utilizzo di queste tecnologie in clinica nel settore in oggetto.

B. Premessa/Background

Le tecnologie di genomica, epigenomica, proteomica hanno fatto marcatissimi progressi, con robustezza e sensibilità sempre maggiori, accompagnate da una netta riduzione dei costi.

Si è giunti sia alla analisi di singole cellule sia alla valutazione di grandi casistica ed intere popolazioni. L'applicazione di queste tecnologie nel campo della trapiantologia di organi solidi ha già dato risultati apprezzabili, sicuramente espandibili su altri aspetti che spaziano dal rigetto acuto e cronico, alle modifiche del quadro proteomico, alle infezioni. Anche per quanto riguarda i programmi di terapia genica e terapie cellulari con cellule staminali l'implementazione di tecniche analitiche molecolari ha già portato alla scoperta di meccanismi regolatori cruciali sia per il mantenimento di staminalità sia per i processi differenziativi. Team multidisciplinari sono stati e saranno sempre di più necessari per trarre i maggiori vantaggi possibili da queste tecnologie nel settore in oggetto.

C. Razionale

Il nostro istituto ha già avviato studi sulla personalizzazione degli approcci clinici in numerosi settori, utilizzando moderni approcci di imaging e molecolari di laboratorio. Inoltre si sono fatti significativi investimenti per rafforzare le piattaforme tecnologiche che tanta importanza rivestono nella medicina personalizzata. Le nuove tecnologie nell'ambito dei programmi di riparazione, sostituzione di cellule, organi e tessuti, permetteranno un più preciso inquadramento diagnostico e patogenetico delle patologie che possono essere trattate con queste innovative terapie.

D. Obiettivi Globali

Implementazione delle tecnologie di analisi genomica, epigenetica e proteomica al settore di sostituzione e riparazione di cellule, organi e tessuti, anche in riferimento ad un più moderno inquadramento diagnostico e patogenetico delle patologie trattabili con questi approcci.

E. Risultati attesi e misurabili nel triennio

Implementazione di core facilities di genomica, epigenomica, proteomica, utilizzate per la valutazione di: i) pazienti in follow up per trapianti di fegato, rene e polmone; ii) pazienti con patologie trattabili con terapie geniche/cellulari, al fine di ottenere una loro caratterizzazione approfondita. Queste attività, oltre a risultati scientifici approfonditi, che verranno pubblicati su riviste internazionali, porteranno inoltre alla produzione di linee guida per una appropriata applicazione di queste tecnologie nel settore in oggetto.