



HEAL ITALIA

BANDO A CASCATA

SPOKE 3: UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

ALLEGATO C - DESCRIZIONE DELLO SPOKE 3 E TEMATICHE OGGETTO DEL BANDO

<p>Il Contesto della Medicina di Precisione <i>DM MUR N.1141 DEL 07-10-2021</i></p>	<p>Diagnostica e terapie innovative nella medicina di precisione.</p> <p>La medicina di precisione integra le differenze individuali genetiche e ambientali che caratterizzano gruppi di fenotipi diversi rispetto al rischio di insorgenza, progressione di malattia e risposta alle terapie.</p> <p>Il Partenariato si concentra su metodologie e tecnologie avanzate per l'identificazione e la classificazione dei diversi fenotipi di malattie multifattoriali complesse, quali cancro, malattie degenerative, malattie metaboliche e cardiovascolari. Il fine ultimo è individuare percorsi di prevenzione, screening, diagnosi e terapia di precisione personalizzati al fenotipo del soggetto. Tra le metodologie impiegate ci sono: le piattaforme omiche (es. genomica, metabolomica, proteomica, radiomica); i metodi per lo studio del microbiota; i sistemi di drug-delivery; metodi e le piattaforme di bioinformatica per l'analisi e l'integrazione di dati genetici, molecolari, di imaging, clinici e relative agli stili di vita; la network</p>
--	--

medicine; i metodi e tools di machine learning per la classificazione automatica dei fenotipi e per l'estrazione di signatures di genotipo/fenotipo con valore diagnostico e prognostico, anche a seguito di somministrazione di terapie mirate; i metodi di teranostica di precisione, le tecniche di radioterapia avanzata. Le attività contribuiscono allo sviluppo di una filiera che parta dalla ricerca di frontiera e arrivi ai prodotti e ai servizi finali, considerando altri aspetti trasversali, quali: il rafforzamento di competenze chiave, il trasferimento di tecnologie e di conoscenze e la capacità di integrare le tecnologie in sistemi e servizi.

Nel breve e medio periodo il Partenariato contribuisce al consolidamento della posizione competitiva del Paese nella ricerca nel settore della medicina di precisione, sia per quanto riguarda la ricerca fondamentale sia per gli aspetti di sviluppo e di implementazione di metodi, tecnologie e tools per la diagnostica e terapia di precisione. I risultati raggiunti dal Partenariato sostengono, nel medio e lungo termine, la crescita dell'industria italiana dei dispositivi medici di precisione, dei kit diagnostici e terapeutici di precisione e dei farmaci di precisione.

SINTESI DEL PROGRAMMA HEAL ITALIA

https://www.mur.gov.it/sites/default/files/2023-02/D.D.%20341%20PE0000019_re181022NF.pdf

The HEAL ITALIA partnership aims at creating a Health Extended ALliance for Innovative Therapies, Advanced Lab-research, and Integrated Approaches of Precision Medicine. HEAL ITALIA is based on a multidisciplinary network of laboratories, clinical research centers and enterprises, sharing knowledge and technologies to reach results with timeliness, to increase the quality of health services to ultimately carry our NHS into a contemporary era of Precision Medicine. In this context, the HEAL ITALIA program is designed with a holistic interdisciplinary vision, joining together fundamental and translational research with technology transfer, taking advantage of the capacities of major players from the academic, clinical and private sectors. By a One Health approach, HEAL ITALIA will empower research teams and infrastructures to face the challenge in identifying new phenotypes, analyzing the complexity of a wide spectrum of environmental, lifestyle and genotypic determinants of multigenic/multifactorial diseases, thus responding to the health needs of more vulnerable populations.

SPOKE 3 – Università degli Studi di Palermo

PREDICTION MODELS

Modelli avanzati di predizione per la prognosi e la risposta terapeutica

Development of advanced prediction models for prognosis and therapeutic response based on comprehensive data treatment

FINALITA' DELLO SPOKE 3

Lo SPOKE 3 ha l'obiettivo di sviluppare modelli predittivi avanzati di diagnosi, prognosi e risposta terapeutica basati sull'analisi di un largo set di dati sperimentali e computazionali. La realizzazione di questa attività sarà facilitata dal protocollo già stabilito per l'isolamento e la purificazione degli organoidi e la loro co-cultura in una matrice che simula il microambiente tumorale. Sulla base delle conoscenze acquisite negli anni attraverso approcci computazionali avanzati, verrà creato un modello che simula l'evoluzione complessa di una cellula anche in seguito all'azione di un agente esterno (farmaco, radiazioni, ecc.). Il modello sarà verificato sperimentalmente mediante l'utilizzo di modelli di tessuti 3D (organoidi multicellulari). In

	<p>particolare, organoidi, fibroblasti, cellule adipose, mesenchimali, endoteliali e immunitarie saranno biostampati in 3D. Questa struttura 3D, che sarà simulata anche attraverso codici analitici di crescita dei tessuti esistenti, sarà studiata valutando l'azione della radioterapia e di nuovi composti o farmaci specifici. Lo sviluppo della struttura 3D verrà monitorata in seguito all'azione esterna e la "fisiopatologia" sarà analizzata e simulata con approcci di machine learning in grado di riprodurre i complessi meccanismi della comunicazione cellulare.</p>
OBJECTIVE OF SPOKE 3	<p>SPOKE 3 has the main objective of developing advanced prediction models for prognosis and therapeutic response based on comprehensive data treatment. The realization of this activity will be facilitated by the already established protocol for the isolation and purification of organoids. On the bases of the knowledge acquired along the years through advanced computational approaches, a model recapitulating the complex evolution of a cell even following an action of an external agent (drug, radiation, etc.) will be created and experimentally verified through the use of 3D tissue models (multicellular organoids). In particular, organoids, fibroblasts, adipose, mesenchymal, endothelial and immune cells will be 3D bioprinted. This 3D structure, which will also be simulated through existing analytical tissue growth codes, will be investigated by evaluating the action of specific compounds selected by the consortium and radiotherapy. Its development following the external action will be monitored and the "physiopathology" will be analyzed and simulated with machine learning approaches capable of reproducing the complex mechanisms of cellular communication. Radiosensitivity of in vitro organoids and organoid zebrafish and mouse avatars has potential predictive value for individual response to radiotherapy, supporting clinical decisions for the management of affected by monogenic and polygenic diseases including those dependent from specific mutations, and cancer, thus avoiding radiation toxicity to resistant patients and reducing the treatment costs.</p>
Tematiche oggetto del Bando	
Research Topics of the Call	

TEMATICA DI RICERCA N. 1

Validazione di modelli preclinici per lo studio dei meccanismi della mecano-trasduzione del segnale.

Modelli in vitro di colture organotipiche con modulazione della composizione/densità/elasticità della matrice extracellulare per l'identificazione di biomarcatori specifici di risposta alle terapie anti tumorali standard e innovative.

Nonostante i grandi progressi nella conoscenza delle caratteristiche del cancro e del suo comportamento biologico, i meccanismi alla base della riprogrammazione del microambiente tumorale rimangono sconosciuti. Il microambiente tumorale, caratterizzato da fibroblasti associati al cancro, e la matrice extracellulare con le sue proprietà biomeccaniche sono cruciali per la sopravvivenza cellulare e la progressione del tumore. La geometria cellulare e la rigidità della matrice extracellulare determinano il rimodellamento della matrice e del microambiente che attraverso meccanotrasduttori attivano i fibroblasti tumorali circostanti. I fibroblasti associati al cancro sono un gruppo di fibroblasti attivati nel microambiente tumorale dotati di una spiccata plasticità. Questo meccanismo risulta fondamentale per la secrezione proteica nel microambiente tumorale, che a sua volta controlla l'iniziazione del tumore e il suo comportamento biologico inclusa la diffusione e la resistenza alle terapie.

La comprensione dei meccanismi di meccanotrasduzione cellulare, alla base della trasformazione dei fibroblasti normali in fibroblasti attivati porterà alla luce nuovi biomarcatori targettabili per lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative ed efficaci, ottimizzando gli interventi terapeutici e migliorando i risultati clinici.

Dato che gli esiti clinici dei tumori della mammella e del colon-retto riflettono la necessità di migliorare gli attuali regimi terapeutici, in particolare per i pazienti affetti da malattia metastatica, idealmente le proposte dovrebbero concentrarsi su:

1. Identificazione dei meccanismi di meccanotrasduzione cellulare determinanti

	<p>per la trasformazione dei fibroblasti verso fibroblasti attivati mammari e/o colorettali;</p> <p>2. Identificazione di biomarcatori utilizzabili per la risposta terapeutica antitumorale.</p>
RESEARCH TOPIC N.1	<p>Validation of preclinical models for the study of the mechanisms of cellular mechanotransduction</p> <p><i>In vitro models of organotypic cultures with modulation of the composition/density/elasticity of the extracellular matrix for the identification of specific biomarkers of response to standard and innovative anti-tumor therapies.</i></p> <p>Despite major advances in the know-how of cancer hallmarks and its biological behavior, the mechanisms underlying the reprogramming of Tumor Microenvironment (TME) remains unknown. TME, characterized by cancer-associated fibroblasts (CAFs), and ExtraCellular Matrix (ECM) with its biomechanical properties are crucial for cell survival and tumor progression. Cell geometry and ECM stiffness determine matrix and TME remodeling that through mechanotransducers activate surrounding tumor fibroblasts. CAFs are a group of activated fibroblasts into the tumor microenvironment endowed with a marked plasticity. This mechanism is fundamental for microenvironmental protein secretion that in turn controls tumor initiation and its biological behavior including dissemination and therapeutic resistance.</p> <p>Understanding the mechanisms of cellular mechanotransduction underlying the transformation of normal fibroblasts into CAFs will bring to light new targetable biomarkers for the development of innovative and effective therapeutic strategies, optimizing therapeutic interventions and improving clinical outcomes. Given that breast and colorectal cancers clinical outcome reflect the need to improve the current therapeutic regimens, in particular for patients suffering from metastatic disease, ideally, proposals should focus on:</p> <p>1. Identification of cellular mechanotransduction mechanisms underlying the transformation of</p>

	<p>fibroblasts towards breast and/or colorectal CAFs;</p> <p>2. Identification of actionable biomarkers for the efficacious anti-cancer therapeutic response.</p>
<p>TEMATICA DI RICERCA N.2</p>	<p>Identificazione di target terapeutici e validazione di strategie farmacologiche attraverso modelli preclinici e di intelligenza artificiale</p> <p><i>Validazione di molecole ad azione farmacologica per regolare la dinamica mitocondriale dei processi associati (metabolici, funzionali, trascrizionali) nella progressione delle malattie croniche (tumoriali, neurodegenerative, etc).</i></p> <p>La disfunzione mitocondriale causata da mutazioni del mtDNA o da difetti degli enzimi mitocondriali è un segno distintivo di disturbi mitocondriali implicati in diverse malattie tra cui miopatia, cardiomiopatia, sordità neurosensoriale, diabete mellito, tumori e malattie neurodegenerative etc. Diversi pathways regolano la funzione mitocondriale, come la dinamica mitocondriale, la biogenesi e la mitofagia. La disfunzione mitocondriale ostacola la bioenergetica cellulare, contribuendo alla riprogrammazione metabolica delle cellule sostenuta anche dai ROS, Ca²⁺ o metaboliti di piccole molecole rilasciati dai mitocondri alterati. Negli ultimi anni, la modulazione della funzione mitocondriale è emersa come un'interessante strategia terapeutica, che ha stimolato la scoperta di farmaci efficaci per il trattamento del cancro e non solo.</p> <p>Nel presente invito a presentare proposte, i candidati sono tenuti a:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. validare, su modelli preclinici e di intelligenza artificiale, nuovi composti farmaceutici per regolare le dinamiche metaboliche, funzionali e trascrizionali associate alla dinamica mitocondriale; 2. rigenerare la funzione mitocondriale
<p>RESEARCH TOPIC N.2</p>	<p>Identification of therapeutic targets and validation of pharmacological strategies through preclinical and artificial intelligence models</p>

Validation of molecules with pharmacological action to regulate the mitochondrial dynamics of associated processes (metabolic, functional, transcriptional) in the progression of chronic diseases (tumor, neurodegenerative, etc.).

Mitochondrial dysfunction caused by mtDNA mutations or mitochondrial enzyme defects is a hallmark of mitochondrial disorders implicated in several diseases including myopathy, cardiomyopathy, sensorineural deafness, diabetes mellitus, tumor and neurodegenerative diseases. Several pathways regulate the mitochondrial function, such as mitochondrial dynamics and biogenesis and mitophagy. Mitochondrial dysfunction hampers cellular bioenergetics, contributing to the metabolic reprogramming of cells also sustained by the ROS, Ca²⁺, or small molecule metabolites released by altered mitochondria. In the past years, modulation of mitochondrial function has emerged as an appealing therapeutic strategy, which has stimulated the discovery of effective drugs for the treatment of cancer and beyond.

In this call for proposals, the applicants are required:

1. to validate, on preclinical and artificial intelligence models, new pharmaceutical compounds to regulate the metabolic, functional and transcriptional associated to mitochondrial dynamics;
2. regenerate the mitochondrial function and identify and model specific therapeutic treatments.