Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2019 Contributo percepito € 1.412.925,92

ENTE*: CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO S.P.A. - I.R.C.C.S.

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data indicativa di inizio progetto	Durata prevista
1	SVILUPPO DI APPROCI DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE E/O TECNOLOGIE DIGITALI DI SUPPORTO ALLA RICERCA SPERIMENTALE E ALLA DECISIONE CLINICA (CardioTech Lab)	264.000,00	264.000,00	01/01/2022	31/12/2023
2	GENETICA CLINICA E SPERIMENTALE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI	586.000,00	740.000,00	01/01/2022	31/12/2023
3	CLINICAL TRIAL UNIT: implementazione di un modello organizzato per la gestione della sperimentazione clinica profit e no profit (Fase 3)	562.925,92	796.125,92	01/01/2022	31/12/2023

Centro Cardiologico
Monzino

Assegnazione Risorse 5xMille Campagna 2019

CONTRIBUTO PERCEPITO: 1.412.925,92 euro

PROGETTI

Progetto 1 -

Sviluppo di approcci di intelligenza artificiale e/o tecnologie *digitali di supporto alla ricerca sperimentale e alla decisione clinica (CardioTech Lab)*

Razionale e obiettivi:

Negli ultimi anni il mondo scientifico ha assistito a due vere e proprie rivoluzioni nei campi della generazione e analisi di dati e nelle tecnologie digitali. Da una parte, strumenti di ultima generazione, come i sequenziatori high-throughput o strumenti di microscopia ad alta definizione, sono in grado di produrre grosse moli di dati "ad alta dimensione", consentendo di valutare decine di migliaia di variabili per singolo paziente. Dall'altra, biosensori, strumenti di *imaging* (tomografia computerizzata, risonanza magnetica), app digitali e affini sono in grado di raccogliere, in tempo reale e in continuo, informazioni anatomiche, dinamiche e/o funzionali. A ciò va aggiunto il fatto che oggigiorno sta sempre più crescendo di importanza la collezione dei cosiddetti *'real-world data'*, che possono fornire preziose informazioni cliniche, su stili di vita e risultati dei trattamenti degli individui senza rilevanti *bias* di selezione. Grazie al recente sviluppo di specifiche tecnologie e agli approcci di *data science* è possibile aggregare, interconnettere e utilizzare questi dati, al fine di identificare con maggior accuratezza sottogruppi di pazienti, sulla base di tutte le informazioni raccolte. La ricerca medica si è ritrovata di fatto catapultata in breve tempo nell'era dei Big Data, in cui le informazioni e i dati da gestire aumentano esponenzialmente e provengono dalle fonti più svariate.

Per far fronte a queste problematiche, a braccetto con il progresso della tecnologia, si è assistito allo sviluppo di due branche della scienza informatica a supporto dell'analisi di dati biomedici: la Bioinformatica e l'Intelligenza Artificiale. Oggigiorno, la bioinformatica si occupa di processare grosse moli di dati grezzi provenienti da esperimenti "-omici" (genomica, proteomica, metabolomica), estrarre da essi l'informazione utile ed infine analizzare i dati con strumenti biostatistici avanzati. L'intelligenza artificiale in medicina consente invece di apprendere pattern specifici o variabili informative da dati di diversa natura (immagini, segnali di dispositivi *wearable*, esperimenti biologici), al fine di sviluppare modelli predittivi volti a supportare i clinici nel processo di *decision making*.

Per affrontare in modo sistematico e produttivo questi temi, sono necessari oggi approcci multidisciplinari che prevedano la collaborazione di diverse figure professionali: medici, operatori sanitari, biologi, ingegneri, matematici, statistici. A tal fine, è stato attivato un accordo di collaborazione tra Politecnico e CCM per la creazione di un Centro di Ricerca Congiunto (CARDIO-TECH LAB – *Modeling and Applications for Human Health*), che svilupperà approcci scientifici, tecnologici e di formazione in programmi di ricerca condivisi.

Gli obiettivi specifici di questo progetto, perciò, sono:

1. Sviluppare *pipeline* analitiche specificamente applicabili a diversi disegni sperimentali, per la gestione di dati complessi e ad alta dimensione di carattere -omico, che ottimizzino l'identificazione di biomarcatori e/o processi e meccanismi biologici sottostanti la patologia in esame.
2. Implementare modelli dinamici di sistemi biologici, integrando tecniche sperimentali e analitiche derivate dalla bioingegneria, biomeccanica e/o elettronica.
3. Sviluppare strumenti di supporto alla diagnosi, utilizzando tecniche di intelligenza artificiale (Deep Learning e Machine Learning) su dati provenienti da immagini, segnali biomedici, esperimenti -omici, database clinici o dalla combinazione degli stessi.
4. Sviluppare e/o testare tecnologie digitali per *imaging* e sensori.
5. Sviluppare approcci tipo "Big Data" totalmente *data-driven* per il riutilizzo di dati già raccolti al fine di generare nuove strumenti decisionali a supporto della pratica clinica.

La durata del progetto è prevista essere di mesi 24

Il preventivo dei costi del progetto è di seguito dettagliato:

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 per mille 2019
Personale	240.000,00	240.000,00
Spese amministrative	24.000,00	24.000,00
TOTALE	264.000,00	264.000,00

Progetto 2 –

Genetica clinica e sperimentale delle malattie cardiovascolari

Razionale e obiettivi:

La moderna gestione (diagnosi, prognosi, stima del rischio, terapia farmacologica e/o intervento chirurgico) delle patologie cardiovascolari a base genetica (quali cardiomiopatie ipertrofica e dilatativa, canalopatie cardiache, cardiomiopatia aritmogena, patologie aneurimatiche dell'aorta) prevede come raccomandato e/o necessario un approccio di diagnostica genetica. Questa è volta all'identificazione delle eventuali varianti geniche predisponenti e/o eziologiche della patologia, così da consentire un corretto counseling genetico a favore del paziente stesso e dei suoi familiari (i quali a loro volta potranno essere sottoposti a test predittivo o presintomatico mirato).

Screening e diagnosi genetica stanno assumendo un ruolo sempre più preponderante nella pratica clinica cardiovascolare, anche alla luce delle nuove frontiere di medicina di precisione. La ragione principale sta nelle possibilità offerte dalle nuove tecnologie di screening genomico ad elevata processività di ultima generazione (*next-generation sequencing*, NGS).

Un ulteriore enorme potenziale degli screening genomici risiede nella capacità di migliorare la stima del rischio e/o della prognosi di numerose malattie cardiovascolari comuni e croniche. Queste analisi faranno crescere significativamente le conoscenze necessarie ad utilizzare i profili genomici per la prevenzione/diangosi precoce delle malattie comuni, la stratificazione del rischio, la gestione delle comorbidità, la previsione della risposta ai farmaci e la personalizzazione del trattamento. Già ora la combinazione delle informazioni genetiche basate su migliaia di varianti di rischio di malattia è usata per definire un "punteggio di rischio poligenico" (PRS) da utilizzare nella pratica clinica. Ad esempio, persone con l'1% più alto di PRS per malattia coronarica hanno una probabilità 10 volte maggiore di sviluppare la malattia e rispondere alle statine rispetto a persone con l'1% più basso. D'altro canto, si può ipotizzare che pazienti con aterosclerosi coronarica associata a diabete mellito tipo 1 abbiano caratteristiche genetiche e fenotipiche diverse da quelli senza diabete o con diabete tipo 2.

Un aspetto fondamentale per la corretta interpretazione di dati genomici estesi è l'analisi funzionale delle varianti genetiche identificate e predette come patogenetiche da algoritmi bioinformatici. In particolare, molto promettenti sono le tecnologie di modellizzazione in vitro di patologie genetiche (come la generazione di iPSC paziente-specifiche che esprimano varianti genetiche specifiche). In prospettiva, questo consentirà di arrivare a *proofs-of-concept* per lo sviluppo di terapie geniche mirate per patologie ereditarie e/o complesse a base genetica.

Obiettivi specifici di questo progetto sono:

- costruzione di un pannello genico customizzato, ampio e flessibile per la diagnostica clinica delle malattie cardiovascolari a base genetica
- l'identificazione e la caratterizzazione di varianti patogenetiche per malattie cardiache a base genetica (cardiomiopatie e/o canalopatie)
- l'identificazione di PRS specifici per tipo di aterosclerosi coronarica così come documentata da esami di angio-tomografia coronarica computerizzata (CCTA)
- miglioramento della capacità di predire il rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 1 sulla base delle loro caratteristiche genetiche e CCTA.

La durata del progetto è prevista essere di mesi 24.

Il preventivo dei costi del progetto è di seguito dettagliato:

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 per mille 2019
Personale	582.728,00	482.728,00
Materiali di consumo	90.000,00	50.000,00
Spese amministrative	67.272,00	53.272,00
TOTALE	740.000,00	586.000,00

Progetto 3 –

Clinical Trial Unit: implementazione di un modello organizzato per la gestione della sperimentazione clinica profit e no profit (Fase 3)

Razionale e obiettivi:

Nel corso degli ultimi due anni la Clinical Trial Unit, all'interno della Direzione Scientifica, ha sviluppato un modello organizzato efficiente che ha permesso al Centro Cardiologico Monzino di condurre con successo le numerose sperimentazioni cliniche profit e no profit coordinate dai nostri clinici.

In particolare la finalizzazione delle SOP gestionali fondamentali, la stesura delle job descriptions dei singoli componenti delle CTU e l'inizio di un processo di formazione continua del personale che hanno permesso di creare un framework fondamentale alla creazione e gestione di dati di qualità nella conduzione delle varie ricerche cliniche.

È necessario proseguire in tale direzione sviluppando ulteriormente una serie di attività che consentano un ulteriore sviluppo della CTU per far fronte alle nuove sfide della ricerca clinica ed in particolare la prossima prevista partenza del nuovo regolamento europeo sulla sperimentazione clinica che diventerà attivo entro gennaio 2022 e altresì gestire con confidenza anche la nuova normativa 2017/745 che interessa i dispositivi medici.

Tali nuovi framework regolatori impongono un ulteriore sviluppo della CTU sia sul piano strutturale e organizzativo, con potenziamento delle figure professionali costituenti, sia sul piano formativo e professionale anche attraverso l'acquisizione di competenze sempre più sofisticate in particolare nell'area digital e più in generale di gestione del dato. In questo ambito una progressiva trasformazione della organizzazione verso un modello SMO (site management organization) verrà attentamente analizzata al fine di migliorare i nostri servizi al paziente (counselling, reclutamento e follow-up), allo sponsor (archivio e gestione documentale) e all'ente regolatorio (report di eventi avversi e farmacovigilanza, sorveglianza per violazioni del protocollo).

Per poter condurre questi ulteriori sviluppi è necessario avere un orizzonte di progetti di almeno due anni (dal 01/01/2022 al 31/12/2023).

Il preventivo dei costi del progetto è di seguito dettagliato:

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 per mille 2019
Personale	723.750,92	511,750,92
Spese amministrative	72.375,00	51.175,00
TOTALE	796.125,92	562.925,92