

## **ALLEGATO 2: Principali Linee di ricerca del DMTP.**

### **SETTORI DI RICERCA NEI QUALI OPERA IL DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE E DI PRECISIONE (DMTP)**

Le linee di ricerca attive nel Dipartimento convergono in diverse aree di interesse maggiori, comuni a più Unità:

1. Ematologia
2. Malattie Apparato digerente
3. Oncologia clinica e sperimentale
4. Trapianti
5. Infettivologia
6. Medicina rigenerativa
7. Nefrologia
8. Nutrizione Clinica
9. Tecnologie avanzate
10. Malattie endocrine
11. Malattie cardiovascolari ed ipertensione secondaria
12. Sindrome Metabolica
13. Immunologia Clinica e malattie immunomediate
14. Genetica medica
15. Patologie alcol-correlate

#### **Settori ERC più rilevanti**

Il Dipartimento afferisce integralmente all'area delle Life Sciences (LS) ovvero tutto il Dipartimento è attivamente impegnato nello studio della eziologia, della diagnosi e terapia delle malattie.

LS2\_1 Genomics, comparative genomics, functional genomics

LS2\_2 Transcriptomics

LS2\_3 Proteomics

LS2\_4 Metabolomics

LS2\_6 Molecular genetics, reverse genetics and RNAi

LS2\_7 Quantitative genetics

LS2\_8 Epigenetics and gene regulation

LS2\_9 Genetic epidemiology

LS2\_10 Bioinformatics

LS2\_12 Biostatistics

LS2\_13 Systems biology

LS2\_14 Biological systems analysis, modelling and simulation

LS3\_2 Cell biology and molecular transport mechanisms

LS3\_4 Apoptosis

LS3\_5 Cell differentiation, physiology and dynamics

LS3\_6 Organelle biology

LS3\_7 Cell signalling and cellular interactions

LS3\_8 Signal transduction

LS3\_12 Stem cell biology

LS4\_3 Endocrinology

LS4\_4 Ageing

LS4\_5 Metabolism, biological basis of metabolism related disorders

LS4\_6 Cancer and its biological basis

LS4\_7 Cardiovascular diseases

LS4\_8 Non-communicable diseases (except for neural/psychiatric, immunity-related, metabolism-related disorders, cancer and cardiovascular diseases)

LS6\_1 Innate immunity and inflammation

LS6\_2 Adaptive immunity

LS6\_7 Microbiology

LS6\_8 Virology

LS6\_9 Bacteriology

LS6\_11 Prevention and treatment of infection by pathogens (e.g. vaccination, antibiotics, fungicide)

LS6\_12 Biological basis of immunity related disorders (e.g. autoimmunity)

LS7\_1 Medical engineering and technology

LS7\_2 Diagnostic tools (e.g. genetic, imaging)

LS7\_3 Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy

LS7\_6 Gene therapy, cell therapy, regenerative medicine

LS7\_8 Health services, health care research  
metabolism-related disorders, cancer and cardiovascular diseases)

LS7\_9 Public health and epidemiology

LS9\_1 Applied genetic engineering, transgenic organisms, recombinant proteins, biosensors

#### **AREE DI RICERCA: (per gruppo di ricerca)**

- 1. Steatoepatite alcolica e non alcolica, Trapianto di fegato. Studio dell'epatopatie croniche e dei fattori che possono influenzare la loro evoluzione, in particolare il ruolo del microbiota intestinale e dei fattori congeniti Studio steatoepatite alcolica e non alcolica e epatocarcinoma che rappresentano le realtà che epidemiologicamente avranno un maggiore impatto negli anni futuri. Collaborazione con l'Università di Göteborg.**

Principali Progetti: Microbiota intestinale e metabolismo glicidico in soggetti obesi prima e dopo intervento di "vertical sleeve gastrectomy"; Microbiota intestinale e modulazione del danno epatico nella "non-alcoholic fatty liver disease" (NAFLD); Ruolo del deficit della lipasi acida lisosomiale nell'evoluzione dell'epatopatia cronica; Effetti dei prodotti solubili e delle vescicole extracellulari di derivazione dal microbiota intestinale nella tumorigenesi dell'epatocarcinoma; Flessibilità metabolica nei pazienti obesi con NAFLD: influenza dei polimorfismi genetici e della dieta; Flessibilità metabolica nei pazienti obesi con NAFLD: influenza del gut microbiota e della dieta.

- 2. Ipertensione portale; TIPS, Encefalopatia epatica, Complicanze della cirrosi**

Principali progetti: Epidemiologia e storia naturale dell'ipertensione portale non cirrotica, – Patogenesi e terapia dell'encefalopatia epatica; Utilizzo della TIPS nella terapia dell'ipertensione portale - Trattamento dell'ascite; Prevenzione dell'encefalopatia epatica post TIPS: trial clinico randomizzato; Trattamento dell'ascite: ruolo dell'albumina: trial clinico randomizzato; Significato prognostico e costi sociali dell'encefalopatia epatica; Collaborazioni più significative: ISHEN, gruppo internazionale sull'encefalopatia epatica, partecipazione a linee guida EASL, partecipazione a linee guida AIFS, partecipazione a consensus conference.

- 3. Epatocarcinoma, Epatiti croniche, Elastometria epatica, Ipertensione portale**

Principali progetti: Valutazione elastometrica preoperatoria del fegato in pazienti con epatocarcinoma resecabile consente di identificare i pazienti che andranno incontro a scompenso postoperatorio. - Radioembolizzazione è una terapia sicura ed efficace in un sottogruppo di pazienti con HCC avanzato. - Stiffness splenica correla in maniera lineare con la pressione portale e potrebbe essere applicata nella valutazione della risposta ai

farmaci utilizzati per ridurre la pressione portale. - Il trattamento della infezione da HCV con terapie Interferon free è efficace nel le manifestazioni extraepatiche da crioglobuline. Progetti più significativi in corso: Valutazione elastometrica epatica dei pazienti affetti da epatite C trattati con terapie IFN Adriano DE SANTIS Valutazione elastometrica epato-splenica dei pazienti con ipertensione portale Adriano DE SANTIS Trattamento dell'epatocarcinoma avanzato con SIRT e sorafenib Adriano DE SANTIS

#### **4. Cellule staminali biliari e medicina rigenerativa; Colangiocarcinoma**

Principali progetti: Criopreservazione ottimale delle cellule staminali biliari umane, Ottimali strategie di grafting delle cellule staminali biliari umane utilizzando componenti della biomatrice cellulare, Trial clinico fase I/II approvato comitato etico di terapia con cellule staminali isolate dall'albero biliare fetale in pazienti adulti con cirrosi epatica avanzata non candidati al trapianti di fegato, Utilizzo Pdx1 o altre molecole per stimolare differenziazione delle cellule staminali biliari in insule pancreatiche in vitro e in vivo, Ruolo delle cellule staminali biliari nel diabete umano e sperimentale, Ruolo delle cellule staminali biliari nello sviluppo della colangite sclerosante primitiva, Ruolo delle cellule staminali biliari nello sviluppo del colangiocarcinoma Modulazione farmacologica di cellule primarie di colangiocarcinoma, Adesione progetto internazionale "The Cancer Genome Atlas" per la caratterizzazione molecolare del colangiocarcinoma

Collaborazioni: "European Network for Study of Cholangiocarcinoma (ENSC)": network internazionale di esperti nello studio del colangiocarcinoma riconosciuto dalla Società Europea per lo Studio del Fegato (EASL) e finalizzato alla conduzione e promozione di una ricerca efficace per la prevenzione, diagnosi e cura del colangiocarcinoma; "The Cancer Genome Atlas" promosso da United States National Institute of Health (NIH) finalizzato alla caratterizzazione molecular del colangiocarcinoma; "International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group" gruppo di studio internazionale per la ricerca di base e clinica sulla Colangite Sclerosante Primitiva; University of North Carolina, Prof. ssa Lola Reid

#### **5. Vasculite crioglobulinemica associata al virus dell'epatite C**

Principali progetti:- Terapia della crioglobulinemia mista (CM): a) studio dell'efficacia dei nuovi farmaci antivirali diretti contro l'epatite C nei casi di CM HCV- correlata b) ottimizzazione della terapia con Rituximab per la CM (recentemente il Rituximab è stato inserito in nota AIFA 648 al dosaggio proposto dallo studio effettuato dal gruppo di ricerca per il trattamento della vasculite crioglobulinemica). - Studio dei meccanismi fisiopatogenetici dell'interazione linfociti B-HCV in corso di CM e responsabili della linfoproliferazione cronica presente in corso di CM e dell'evoluzione a linfoma non Hodgkin (NHL) a) identificazione di biomarkers cellulari e molecolari indicativi di evoluzione della vasculite a NHL (recente scoperta dell'espressione di un gene dall'attività antiproliferativa, Stra13, espresso in linfociti B espansi in corso di CM e non in cellule B di NHL).

Collaborazioni: - D.L. Thomas Department of Epidemiology, Johns Hopkins School of Public Health, Baltimore, MD, USA. - Cacoub P. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, and Inflammation Immunopathology Biotherapy Department (DHU i2B), Paris, France. - Ramos-Casals Laboratory of Systemic Autoimmune Diseases "Josep Font", CELLEX, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Department of Systemic Autoimmune Diseases, ICMID, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

#### **6. Nutrizione Clinica e Metabolismo Ricerca traslazionale in ambito metabolico-nutrizionale. Sclerosi sistemica, fenomeno di Raynaud, sindrome cardiorenale, sindrome nefrosica, glomerulonefriti, stiffness intrarenale. Oncologia**

Principali progetti: Meccanismi patogenetici, impatto clinico e terapia della anoressia in corso di neoplasia e malattie croniche; meccanismi patogenetici, impatto clinico e terapia

della sarcopenia, del muscle wasting in corso di invecchiamento, neoplasia, insufficienza renale cronica e terminale e cirrosi epatica; patogenesi e terapia metabolico-nutrizionale della cachessia neoplastica. Studio del microcircolo digitale, renale, polmonare, cardiaco nei pazienti con sclerosi sistemica - Studio delle patologie glomerulari e correlazioni con stiffness arterie renali mediante valutazione ecocolorDoppler, studio nutrizionale e reperti istologici - Studio delle complicanze vascolari della sindrome nefrosica - Studio della sindrome cardiorenale, epidemiologia e correlazione con la stiffness arterie renali, stato nutrizionale - Studio delle vasculiti paucimmuni e correlazioni con variabili cliniche-istologiche.

Progetti più significativi in corso: Ruolo della malnutrizione ospedaliera sugli outcome clinici; Ruolo del tempo dedicato alla alimentazione nella patogenesi della sindrome metabolica; Sarcopenia e cachessia in corso di neoplasie; Epigenetica ed anoressia neoplastica; Microbiota ed anoressia neoplastica; Strumenti per la diagnosi dell'anoressia secondaria; Composizione corporea e biomarcatori di attività fisica nei pazienti emodializzati; Valutazione del microcircolo renale e fattori angiogenetici nei pazienti affetti da sclerosi sistemica; Apparato gastroenterico e nutrizione nel paziente sclerodermico; Valutazione cardiopolmonare nei pazienti sclerodermici; New Insights on Endothelial dysfunction in Systemic Sclerosis: Tadalafil improve micro-vascular outcome (or function / or ulcers healing) restoring endothelial function.

Progetti più significativi finanziati: 2016 – Sarcopenia in chirurgia oncologica (M. Muscaritoli), 2016 – Studio INFORM (A. Laviano), 2016 – Studio EaPaNuSTT (A. Laviano), 2016 – Epigenetica e anoressia nel tumore del polmone (A. Molfino), 2016 – Anoressia e prognosi in emodialisi (A. Molfino), Apparato gastroenterico e nutrizione nel paziente sclerodermico, Studio del microcircolo e del danno d'organo iniziale.

Collaborazioni con gruppi di ricerca nazionali ed internazionali: Università di Torino, Torino; Università di Verona; Università di Rouen, Francia; University of California, Davis, USA; University of California, San Francisco, USA; University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland; Medical University, Vienna, Austria; Cantonal Hospital Aarau, Switzerland; University of Sao Paulo, Brazil; The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR); DUO Registry (Digital Ulcers Outcomes).

Riconoscimenti, premi, grant rilevanti, Selezionati tra i più recenti:

2012-2015: Grants "Young Investigator Programme" Fondazione Umberto Veronesi (A. Molfino), 2014: Premio Laureato dell'anno (Sapienza Università di Roma) (A. Molfino)

## **7. Infezioni epatiche; infezioni respiratorie; infezioni da HIV; Infezioni nosocomiali**

Principali progetti: INFEZIONI EPATICHE: Polimorfismo del gene IL28B ed altri predittori di risposta virologica nella terapia dell'epatite C; Nuovi concetti e raccomandazioni nel trattamento dell'epatite B acuta e cronica. INFEZIONI RESPIRATORIE: Ruolo dell'attivazione piastrinica nella mortalità per cause cardiache nei pazienti con polmonite batterica. INFEZIONE DA HIV: Analisi genica dell'HIV-1 in popolazioni africane selezionate. INFEZIONI NOSOCOMIALI: Prevalenza e decorso della colite da C. difficile nelle unità di terapia intensiva.

## **8. Nefropatie in: pre e post-trapianto di rene e di fegato, infezioni.**

Principali progetti: Meccanismi patogenetici dell'Insufficienza Renale Acuta pre e post-trapianto ed in corso di sepsi; - Danno renale acuto e cronico nel pre e post-trapianto di rene, di fegato, di altri organi solidi e nel trapianto combinato fegato-rene; - Nefropatie e funzione renale in corso di infezioni virali: virus dell'epatite C e Polyomavirus "BK" nella cirrosi e nel trapianto di organi solidi; - Patologie mediche del trapianto di rene, terapia

immunosoppressiva e complicanze infettive; - Danno da ischemia-riperfusion del trapianto in modelli di perfusione e mantenimento degli organi trapiantati.

Collaborazioni Internazionali: Acute and Chronic Renal Dysfunction after Solid Organ Transplantation – Queen Elizabeth University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. Combined Liver-Kidney Transplantation in Adult – Queen Elizabeth University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. Intra-operative Hypercoagulopathy during Liver Transplantation by Thromboelastography. Queen Elizabeth University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. Predictive model for the need for liver transplantation in Polycystic Liver Disease"patients. Queen Elizabeth University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust. International Multicentre Study under the supervision of the European Liver and Intestine Transplant Association. Post-reperfusion syndrome in liver transplantation – Queen Elizabeth University Hospital Birmingham HS Foundation Trust. Combined Liver-Kidney Transplantation In Children– Birmingham Children's Hospital Birmingham NHS Foundation Trust.

**9. Aspetti cardiovascolari, nutrizionali , neuro-psico-cognitivi e studio del microbiota intestinale nei pazienti affetti da MRC (malattia renale cronica) e ADPKD (malattia policistica renale dell'adulto) in terapia conservativa e sostitutiva (emodialisi, dialisi peritoneale e trapianto renale) per valutare il rischio cardiovascolare, la qualità della vita e lo stato neuro-psicocognitivo di questi pazienti.**

Principali progetti: Utilizzo dell'indice di resistenza renale come fattore prognostico nei pazienti affetti da STEMI E NSTEMI. -Utilizzo dell'indice di resistenza renale come fattore prognostico nella CIN (contrast induced nephropathy) -Sarcopenia, obesità sarcopenica e dinapenia nei pazienti con malattia renale cronica in terapia conservativa (IV-V stadio KDOQI) e sostitutiva (emodialisi, dialisi peritoneale e trapianto renale). Studio multicentrico MIOSIN. -Trattamento con continuous positive airway pressure (CPAP) in pazienti affetti da Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) con ipertensione arteriosa resistente. - Impiego dell'uroflussimetria nell'individuazione di patologie urologiche disfunzionali nei pazienti nefropatici e valutazione della prognosi a lungo termine. -Utilizzo dell'acido  $\alpha$  lipoico nei pazienti affetti da Malattia renale Cronica (MRC) e malattia renale policistica autosomica dominante: confronto con placebo. Valutazione markers infiammatori, aterosclerotici, indici di disfunzione endoteliale, funzione renale e outcome clinici a lungo termine. -Effetti terapeutici della modulazione del microbiota nella malattia renale cronica. Dieta ipoproteica con prodotti aproteici contenenti inulina e dieta ipoproteica senza prodotti aproteici: confronto markers infiammatori, aterosclerotici, indici di disfunzione endoteliale, e modificazioni del genoma del microbiota nei due gruppi di trattamento. -Utilizzo della dieta "mima-digiuno" nei pazienti affetti da malattia renale cronica.

**10. Studio della nefropatia sclerodermica e correlazioni con autoanticorpi e molecole angiogenetiche - Immunoistochimica - Studio delle patologie glomerulari e correlazioni con stiffness arterie renali mediante valutazione ecocolorDoppler, studio nutrizionale e reperti istologici - Studio delle complicanze vascolari della sindrome nefrosica - Studio delle vasculiti paucimmuni e correlazioni con variabili cliniche-istologiche.**

Principali Progetti: - Valutazione del microcircolo renale e fattori angiogenetici nei pazienti affetti da sclerosi sistemica; - Studio dei linfociti T regolatori (Tregs) Foxp3+ nella nefrite lupica.

Collaborazioni più significative: - The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR); - Registro Italiano Biopsie Renali

**11. Problemi e Patologie Alcol-Correlatie**

Principali progetti: Descrizione attività di ricerca del gruppo: Disturbo da Uso di Alcol – AUD; Problemi e Patologie Alcol-Correlati (PPAC); Comorbidità tra AUD e disturbi psichiatrici; Valutazione di polimorfismi genetici nell'alcolismo come possibili indicatori di efficacia rispetto alla terapia farmacologica; Valutazione della dimensione psico-sociale nell'alcolismo; Valutazione della valenza delle terapie cognitivo-comportamentale e sistemico-relazionale nell'alcolismo; Sindrome Feto-Alcolica; Disturbo da Uso da Nicotina

## **12.eziopatogenesi Cefalee primarie : Correlati cognitivi,neurofisiologici e neurobiologici**

Principali progetti: Lo studio dei fattori eziopatogenetici nelle cefalee primarie quali : emicrania con e senza aura, cefalea a grappolo e forme croniche sia tensive che emicraniche , ha messo in luce per la prima volta correlati cognitivi e neurofisiologici tramite la tecnica dei potenziali evocati (Deficit di abitudine corticale)e individuato nuove strategie terapeutiche.

Collaborazioni: – Istituto neurologico Carlo Besta Milano -CNR Istituto di biologia Cellulare e Neurobiologia -Universita' degli Studi di Palermo

## **13.Diabete e Patologie Metaboliche**

Principale Progetti: Identificazione di marcatori diagnostici (mediante tecniche di next-generation sequencing) pre-operatori nei noduli tiroidei ecograficamente e citologicamente indeterminati. Definizione delle strategie di follow-up dei noduli tiroidei.

Identificazione di marcatori diagnostici, prognostici e predittivi di risposta al trattamento (mediante tecniche di next-generation sequencing) nei carcinomi della tiroide ad origine dalle cellule epiteliali tiroidee e dalle cellule C. Definizione delle strategie di trattamento e follow-up dei carcinomi tiroidei intratiroidei ed avanzati (localmente e a distanza).

## **14.Patologie Tiroidee Maligne e Benigne**

Principali Progetti: Identificazione di geni di suscettibilità e marcatori molecolari dei carcinomi tiroidei ad origine follicolare

Identificazione di geni di suscettibilità genetica attraverso studi di next generation sequencing (exome sequencing) di famiglie con due o più soggetti affetti da carcinoma differenziato della tiroide. Identificazione di marcatori molecolari di tumorigenesi tiroidea attraverso l'utilizzo di modelli murini e linee cellulari tumorali tiroidee. Validazione in tessuti tumorali umani al fine di creare una piattaforma per migliorare diagnosi, stratificazione prognostica e trattamento delle neoplasie tiroidee.

Identificazione di nuove strategie terapeutiche nei carcinomi tiroidei ad origine follicolare refrattari ai trattamenti tradizionali

La comprensione dei meccanismi che regolano il de-differenziamento delle cellule tumorali e l'identificazione di nuovi target terapeutici sono step cruciali per il trattamento dei carcinomi tiroidei resistenti ai trattamenti convenzionali.

Studi in vivo ed in vitro hanno permesso di caratterizzare i meccanismi di regolazione trascrizionale del trasportatore dello ioduro NIS, evidenziando sia un effetto inibitorio mediato dal fattore di trascrizione CREM, che un controllo epigenetico sul suo promotore. Espressione di NIS in tessuti extratiroidei e regolazione in cellule tumorali di testicolo e mammarie

Il trattamento con radioiodio rappresenta un potenziale strumento terapeutico anche nei

tumori extratiroidei in grado di concentrare il radioisotopo. Pertanto stimolatori dell'espressione del NIS sono stati investigati in modelli cellulari di varie neoplasie umane. L'analisi di espressione genica e proteica del NIS in un'ampia serie di carcinomi di testicolo ha dimostrato la sua presenza nella maggior parte dei tumori analizzati. L'utilizzo di inibitori delle deacetilasi (HDAC) in vitro ha indotto un'aumentata espressione del NIS insieme ad un aumentato up-take dello iodio. I dati dimostrano la presenza di un controllo epigenetico dell'espressione del NIS, suggerendo la possibilità di utilizzo degli inibitori delle HDAC per il trattamento con radioiodio del carcinoma di testicolo. Gli inibitori HDAC e l'acido retinoico erano in grado di aumentare l'espressione del NIS anche in diverse linee cellulari di carcinoma mammario, dimostrandosi degli agenti promettenti nella terapia con radioiodio in diversi sottotipi di carcinoma mammario.

**Caratterizzazione genetica e molecolare del carcinoma midollare della tiroide (MTC)**  
L'analisi genetica dei pazienti affetti da MTC, sia in forma ereditaria che sporadica, sta incrementando notevolmente le conoscenze dei meccanismi molecolari alla base della patogenesi di questo tumore, consentendo una migliore comprensione della correlazione genotipo-fenotipo. Una stratificazione dei pazienti dal punto di vista genetico-epigenetico-molecolare rappresenta l'obiettivo primario su cui si deve basare la scelta della terapia farmacologica più efficace. Più di 100 MTC sporadici sono stati caratterizzati clinicamente e geneticamente ed, in alcuni casi, sono state identificate nuove mutazioni e associazioni di più mutazioni. Il profilo di espressione dei principali geni che regolano i cambiamenti epigenetici e dei regolatori dell'espressione dei miR sono stati valutati nel tessuto tumorale della stessa coorte di pazienti ed è stato riscontrato un diverso profilo molecolare tra tumori con diverso background genetico.

**Analisi genetica di pazienti affetti da Feocromocitoma**  
L'identificazione di una mutazione genica in un paziente affetto da feocromocitoma è cruciale poiché può portare ad una diagnosi e quindi trattamento precoce, ad una sorveglianza regolare ed a una prognosi migliore per i pazienti e per i familiari non ancora diagnosticati. In particolare, data l'eterogeneità di questi tumori, è necessario migliorare le conoscenze sulla correlazione genotipo-fenotipo, soprattutto nell'ambito delle forme sindromiche. Lo studio di un'ampia coorte di feocromocitomi apparentemente sporadici ha individuato una percentuale rilevante di mutazioni germinali in VHL (alcune nuove), che hanno consentito un management adeguato dei pazienti. Inoltre sono state incrementate le conoscenze sulla correlazione genotipo-fenotipo ed è stato identificato un protocollo molecolare che tenga conto del costo/beneficio delle indagini genetiche.

## **15. IPERTENSIONE ARTERIOSA SECONDARIA**

**Principali Progetti:** Diagnosi e terapia dell'ipertensione arteriosa secondaria di tipo endocrino, malattie correlate all'obesità, fisiopatologia ed attività metabolica del tessuto adiposo – Resp. Prof. Claudio Letizia.

Settore ERC del gruppo:

LS4\_5 - Metabolism, biological basis of metabolism related disorders

LS4\_7 - Cardiovascular diseases

## **16. Ematologia**

**Ricerca di laboratorio, Principali Progetti:**

Ricerca di marcatori prognostici alla diagnosi in pazienti affetti da leucemie acute e croniche, dal punto di vista clinico-biologico, immunofenotipico, molecolare e genomico.

Monitoraggio della malattia minima residua dopo terapia in pazienti affetti da leucemie acute, leucemie croniche, linfomi e mieloma, sia attraverso tecniche di biologia molecolare che immunofenotipiche.

Studio dei meccanismi patogenetici alla base della trasformazione leucemica, comprese le alterazioni a carico di particolari geni e di proteine implicate nei segnali di trasduzione, ed analisi dei meccanismi di resistenza della cellula leucemica.

Ricerca di nuovi bersagli terapeutici e valutazione *in vitro* di potenziali farmaci anti-leucemici, come inibitori specifici di segnali di trasduzione o di meccanismi proliferativi.

Immunoterapia cellulare come possibile strategia terapeutica alternativa alle terapie convenzionali nelle leucemie acute e croniche.

Analisi del profilo genomico per una migliore stratificazione prognostica e per l'identificazione di geni come potenziali bersagli di strategie terapeutiche innovative.

Analisi di "Whole Genome/Exome Sequencing" di cellule tumorali e germinali per la caratterizzazione genetica delle patologie ematologiche.

Uso di tecniche di "Next Generation Sequencing" per l'identificazione di subcloni che possano influenzare la risposta o la resistenza alle terapie in varie patologie ematologiche.

**Ricerca clinica**, Principali Progetti: individuazione e messa a punto di nuovi e più efficaci trattamenti per le patologie ematologiche acute e croniche passa attraverso l'indagine clinica di protocolli terapeutici sperimentali, che vengono eseguiti presso il Centro di Ematologia, spesso all'interno di ricerche multicentriche o in collaborazione con centri specialistici italiani ed esteri.

Al momento attuale, sono attivi presso il Centro di Ematologia protocolli sperimentali per la cura di numerose patologie dell'adulto e del bambino, tra cui:

- Leucemie Acute Linfoidi;
- Malattie Linfoproliferative (Leucemia Linfatica Cronica e Linfomi non-Hodgkin);
- Malattie mieloproliferative (Leucemia Mieloide Cronica, Leucemia Mieloide Cronica, Sindromi Mielodisplastiche);
- Mieloma multiplo;
- Patologie dell'emostasi e trombosi.

### **-Leucemie Acute Linfoidi**

Il gruppo delle leucemie acute linfoidi svolge attività di ricerca clinica e traslazionale. Nell'ambito della ricerca clinica, in stretta collaborazione con la Fondazione di ricerca GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto), il gruppo disegna e coordina protocolli clinici per il trattamento delle leucemie acute linfoidi dell'adulto (LAL) da più di 20 anni, siano esse Philadelphia positive che negative. Nelle LAL B Ph- alla diagnosi, è stato recentemente aperto all'arruolamento un trial, che contempla l'impiego del blinatumomab, un anticorpo monoclonale bispecifico che attiva i linfociti contro i linfociti B leucemici, congiuntamente alla chemioterapia. Nelle LAL Ph+ abbiamo disegnato un protocollo basato sull'impiego del dasatinib, inibitore di seconda generazione, e il blinatumomab: questo approccio, ha già arruolato il 50% dei pazienti previsti, ed è in primo protocollo - anche a livello internazionale - completamente "chemo-free". Infine, è incorso uno studio di fase I, basato sulla somministrazione di cellule natural killer autologhe dopo espansione *in vitro*.

Dal punto di vista della ricerca traslazionale, Il gruppo si occupa ormai da decenni della caratterizzazione biologica delle LAL, impiegando e combinando diverse metodiche, come il profilo di espressione genica, gli SNPs arrays per la ricerca delle copy number aberrations, e più recentemente il next generation sequencing (NGS). Un altro filone di ricerca è rappresentato dall'analisi della malattia minima residua, basato inizialmente su metodiche di RQ-PCR, e più recentemente implementato con metodiche di digital-droplet

PCR (ddPCR) e NGS. Sono inoltre in corso collaborazioni a livello internazionale per lo studio dell'interazione tra le cellule leucemiche ed il microambiente (Giorgio Inghirami, NY).

### **-Malattie Linfoproliferative (Leucemia Linfatica Cronica e Linfomi non-Hodgkin)**

Il gruppo dei disordini linfoproliferativi cronici svolge attività di ricerca clinica e traslazionale sulla leucemia linfatica cronica (LLC) e sui linfomi non-Hodgkin (LNH). Nell'ambito della ricerca clinica il gruppo disegna e coordina protocolli clinici nazionali di fase I e II per il trattamento dei pazienti affetti da LLC con farmaci/combinazioni di farmaci innovativi, comprendenti approcci di tipo "chemo-free", in stretta collaborazione con il GIMEMA. Partecipa inoltre al disegno e conduzione di protocolli clinici innovativi nazionali nell'ambito della Fondazione Italiana Linfomi (FIL) per i LNH indolenti ed aggressivi.

Per la ricerca traslazionale, il gruppo centralizza da anni i campioni dei pazienti con LLC arruolati, per una estesa ed omogenea caratterizzazione biologica della malattia dal punto di vista fenotipico, genetico e molecolare e per il monitoraggio della malattia minima residua (MRD) post-terapia con metodiche citofluorimetriche e molecolari convenzionali (RT Q-PCR) e innovative (droplet digital PCR, ddPCR, e next generation sequencing, NGS). Circa la ricerca traslazionale sui LNH, il gruppo fa parte della rete per lo studio della MRD della Fondazione Italiana Linfomi (FIL MRD network), che studia la MRD con approcci convenzionali ed innovativi nel contesto dei protocolli FIL sui linfomi follicolari, mantellari e diffusi a grandi cellule B. Il gruppo è inserito al livello internazionale nell'EURO MRD/ESLHO (European Scientific foundation for Laboratory HematoOncology), a sua volta Scientific Working Group dell'EHA. Il gruppo è inoltre inserito nella Commissione Studi Biologici FIL che sviluppa progetti traslazionali su marcatori genetici di significato prognostico/predittivo nei LNH.

Raponi S, et al., Br J Haematol. 2018 May 22.

Raponi S, et al., Ann Oncol. 2018 Apr 1;29(4):966-972.

Giudice ID et al., Leukemia. 2018 Feb;32(2):543-546.

Cavalli M et al., Br J Haematol. 2017 May;177(4):588-596.

Marinelli M et al., Oncotarget. 2016 Apr 2;7(15):20520-31.

Del Giudice I, et al., Br J Haematol. 2016 Feb;172(3):371-383.

Mauro FR, et al., Expert Rev Hematol. 2018 Jul 3. [Epub ahead of print].

Cuneo A, et al., Haematologica. 2018 Jul;103(7):1209-1217.

Rigolin GM, et al., Br J Haematol. 2018 Apr;181(2):229-233.

Gentile M, et al., Leukemia. 2018 Mar 20. [Epub ahead of print].

Mauro FR, Foà R. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):7-8.

Mauro FR, et al., Am J Hematol. 2017 Jun;92(6):529-535.

Mauro FR, et al., Leuk Res. 2017 Jun;57:65-71.

Mauro FR, et al., Leuk Lymphoma. 2017 Jul;58(7):1640-1647.

### **-Malattie mieloproliferative (Leucemia Mieloide Cronica, Leucemia Mieloide Cronica, Sindromi Mielodisplastiche)**

Il gruppo malattie mieloproliferative svolge ricerca clinica nell'ambito della leucemia mieloide cronica, della mielofibrosi, della leucemia acuta promielocitica e delle sindromi mielodisplastiche, correlando fattori prognostici all'esordio con la risposta al trattamento e con le complicanze legate all'uso di nuovi farmaci. Per questo motivo sono in corso collaborazioni con gruppi regionali, nazionali e internazionali.

Il gruppo esegue anche ricerca di tipo traslazionale nell'ambito della leucemia mieloide cronica con monitoraggio della malattia residua attraverso RT Q-PCR e attualmente anche in ddPCR nei pazienti che hanno raggiunto risposte molecolari profonde con inibitori tirosin

chinasici. A tal proposito, sono stati ottenuti dei fondi per implementare la tecnica della ddPCR ed eseguire uno studio prospettico nazionale gestito dal nostro Istituto. Nell'ambito delle leucemie acute e delle sindromi mielodisplastiche a breve si eseguiranno valutazioni all'esordio in tecnica NGS per correlare prospetticamente la risposta ottenuta ai farmaci ipometilanti dei pazienti con mutazioni all'esordio.

Cicconi L et al., Ann Hematol. 2018 Jun 27. doi: 10.1007/s00277-018-3400-z  
 Molica M, et al., Ann Hematol. 2018 May 27. doi: 10.1007/s00277-018-3375-9  
 Caocci G et al., Am J Hematol. 2018 Jul;93(7):E159-E161. doi: 10.1002/ajh.25102  
 Efficace F, et al., Cancer. 2018 May 15;124(10):2228-2237. doi: 10.1002/cncr.31323.  
 Breccia M, et al., Oncotarget. 2017 Dec 26;9(7):7534-7540. doi: 10.18632/oncotarget.23691.  
 Efficace F, et al., Cancer. 2018 Mar 15;124(6):1251-1259. doi: 10.1002/cncr.31193.  
 Palandri F, et al., Oncotarget. 2017 Jun 27;8(45):79073-79086. doi: 10.18632/oncotarget.18674.  
 Breccia M, et al., Am J Hematol. 2017 Dec;92(12):E668-E670. doi: 10.1002/ajh.24916.  
 Molica M, et al., Br J Haematol. 2017 Jul 5. doi: 10.1111/bjh.14783.  
 Gugliotta G, et al., Haematologica. 2017 Sep;102(9):1530-1536. doi: 10.3324/haematol.2017.169532  
 Garcia-Manero G, et al., Leukemia. 2017 Dec;31(12):2799-2806. doi: 10.1038/leu.2017.159.  
 Castagnetti F, et al., Am J Hematol. 2017 Aug;92(8):797-805. doi: 10.1002/ajh.24774  
 Molica M, et al., Br J Haematol. 2018 Apr;181(2):275-278. doi: 10.1111/bjh.14560.  
 Platzbecker U, et al., J Clin Oncol. 2017 Feb 20;35(6):605-612. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1982

### **17. Genetica Medica**

Progetti Principali: Sviluppo di tecnologie e protocolli per l'analisi del genoma umano mediante NGS - Analisi di singole cellule tumorali circolanti, biopsia liquida - Identificazione di geni responsabili di malattie di interesse dermatologico - Genetica del cancro - Identificazione di geni responsabili di malattie monogeniche e complesse mediante studi di linkage, associazione e sequenziamento

### **18. Malattie rare di interesse ematologico.**

L'Ematologia è Centro di riferimento regionale, sia per adulti che per bambini, per le seguenti malattie rare: malattia di Gaucher, Istiocitosi croniche, mastocitosi, anemie congenite (esclusa la talassemia), neutropenie congenite, piastrinopenie croniche ed ereditarie. La ricerca clinica e di laboratorio coinvolge, oltre che tali ambiti, anche le patologie mieloproliferative croniche in età pediatrica (leucemia mieloide cronica, disordini mieloproliferativi cronici congeniti e acquisiti), in collaborazione con altri centri nazionali e internazionali. In particolare, in Italia, oltre a coordinare nell'ambito della Fondazione GIMEMA il WP Malattie rare di interesse ematologico, il Centro è coinvolto in studi clinici e traslazionali nei gruppi di lavoro AIEOP, SITE, Int Ped-CML BFM Group, EWGGD (European Working Group on Gaucher Disease). Inoltre, l'Ematologia è membro dell'ERN EuroBloodNet.