

BANDO

PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR) MISSIONE 6 - COMPONENTE 2
INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA
BIOMEDICA DEL SSN

PROGETTO PNRR-MAD-2022-12376695 dal titolo “*Disease progression and treatment failure in chronic myeloid neoplasms: from single cell multi-omics to clinical implementation*” (*Progressione della malattia e fallimento terapeutico nelle Neoplasie Mieloidi: dalla multi-omica a singola cellula all'implementazione clinica*)

Durata: 24 mesi

Data inizio 15/05/2023 – **Data fine** 14/05/2025

Nome e Cognome del *Principal Investigator*: Prof. Alessandro Maria Vannucchi, Direttore del Dipartimento di Ematologia

Nome e Cognome del Co-PI: Prof.ssa Paola Guglielmelli, Professore Associato e Dirigente Medico presso il Dipartimento di Ematologia.

OGGETTO:

Le Neoplasie Mieloidi (MN), che includono le Neoplasie Mieloproliferative croniche (MPN), le Neoplasie Mielodisplastiche (MDS) e le Leucemie Mieloidi Acute (AML), sono neoplasie clonali del comparto staminale emopoietico, caratterizzate da variabilità fenotipica, aumentato rischio di evoluzione in AML per le MPN e MDS e ridotte qualità ed aspettativa di vita. Il trattamento con il trapianto allogenico (HSCT) è l'unico approccio terapeutico risolutivo; altri trattamenti sono con agenti ipometilanti (HMA), che possono migliorare la sopravvivenza nella MDS, inibitori di JAK2, che controllano i sintomi e possono migliorare la sopravvivenza nelle MPN ad alto rischio, chemioterapia ed agenti bersaglio nelle AML. Tuttavia, una porzione considerevole di pazienti non risponde alle terapie o ha una ricaduta precoce; i fattori predittivi per la sopravvivenza, la risposta alla terapia, il fallimento terapeutico e la progressione della malattia sono in larga parte sconosciuti. Complessivamente, le MN sono gravate da importanti esigenze mediche non soddisfatte, ed impongono alti costi per il sistema sanitario (HS).

In risposta alla chiamata per il PNRR-P6, il nostro obiettivo è di sviluppare approcci di medicina di precisione per le MN applicando avanzate tecnologie bioinformatiche, statistiche e di intelligenza artificiale (AI) per analizzare dati di multi-omica generati attraverso approcci biotecnologici all'avanguardia come l'analisi a singola cellula (SC). L'ipotesi di fondo è che una precisa caratterizzazione della complessità omica di ciascun paziente possa predire l'evoluzione della malattia, la prognosi e la sensibilità farmacologica. L'obiettivo ultimo è di traslare questa conoscenza in modelli innovativi di medicina personalizzata per le MN.

Gli obiettivi principali sono:

1. studiare l'evoluzione clonale delle MN. Useremo la tecnologia a SC per generare dati multi-omici da progenitori clonali e cellule immunitarie in campioni accoppiati, raccolti longitudinalmente durante il decorso naturale della malattia (alla diagnosi e alla progressione in AML);

2. delineare i meccanismi di fallimento terapeutico ed identificare biomarker predittori della risposta al trattamento nel singolo paziente, attraverso l'approccio multi-omico a SC su prelievi longitudinali (pretrattamento, alla risposta e al fallimento) di pazienti riceventi HSCT, HMA e inibitori di JAK2;
3. definire programmi innovativi di medicina personalizzata per pazienti con MN nella pratica clinica reale. A questo fine valideremo i profili genomici e trascrittomici derivati dall'approccio a SC con quelli di ampie coorti retrospettive, aventi approfonditi dati clinici e sequenziamenti diagnostici di DNA ed RNA. Metodi di deconvoluzione basati su AI e avanzati algoritmi di riduzione della dimensionalità inferiranno le traiettorie dei pazienti integrando covariate cliniche e molecolari per estrapolare modelli genomici-trascrittomici di rilevanza clinica.

Abbiamo inoltre ipotizzato che tali metodi AI, sintetizzando evidenze da dati ad alta granularità, possano permettere di traslare la conoscenza generata anche su pazienti per i quali queste informazioni non siano disponibili.

Gli obiettivi 1 e 2 dipendono da campioni longitudinali retrospettivi e campioni prospettici raccolti in 2 studi multicentrici coordinati dai project leader. L'obiettivo 3 sfrutterà ampie coorti di pazienti MN ampiamente caratterizzati, disponibili nelle 3 UO.

Seguiremo queste priorità di ricerca: 1) definizione della categoria prognostica dei pazienti; 2) predizione della risposta al trattamento; 3) sviluppo di biomarker predittivi per migliorare il processo decisionale nella pratica clinica.

Queste strategie innovative di medicina di precisione hanno la potenzialità di essere progressivamente implementate nel HS, migliorando l'assistenza e risparmiando risorse. Inoltre, l'infrastruttura di ricerca creata con questo progetto può essere uno strumento inestimabile ed un modello per affrontare altre esigenze clinico-terapeutiche per pazienti oncoematologici.

Attività che saranno svolte dall'AOUC:

Coordinamento scientifico del progetto, sviluppo dei piani di ricerca, finalizzazione di un protocollo di ricerca e sottomissione al Comitato Etico. Organizzazione di incontri tempestivi con gli altri OU, supervisione del progresso di ricerca pianificato e utilizzo delle risorse. Preparazione di relazioni scientifiche. Gestione dei rischi e ostacoli del progetto di ricerca.

AIM (SCOPI) 1 e 2:

-prelievo di campioni per analisi single cell: 1) cellule vitali raccolte in maniera retrospettiva (campioni accoppiati longitudinalmente in più time-point) da pazienti con MPN in terapia con inibitori JAK (da biobanca istituzionale); 2) cellule vitali raccolte in maniera prospettica (time-point multipli longitudinali) da pazienti affetti da MPN in fase blastica arruolati nel trial GIMEMA AML2420 ENABLE, studio prospettico di fase 2, di intervento, multicentrico, in pazienti con leucemia acuta secondaria a MPN non candidati alla chemioterapia intensiva, che indaga la combinazione di decitabina e venetoclax;

-esecuzione di analisi single cell multi-omica e interpretazione dei dati.

SCOPO 3:

-forniture di ampie popolazioni retrospettive di pazienti con MPN dei quali sono già disponibili dati clinici completi (diagnosi, esito e storia del trattamento) insieme al sequenziamento in bulk del DNA/RNA di cellule ematopoietiche e immunitarie;

-analisi e interpretazione dei dati.

PARTENARIATO:

- **Capofila/proponente:** Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (sede a Firenze)
- **Partner 1:** IRCCS Istituto Clinico Humanitas (sede a Milano);
- **Partner 2:** L'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II (sede a Napoli);

PIANO FINANZIARIO DEL PROGETTO:

ENTE	FINANZIAMENTO A CARICO DELL'ENTE FINANZIATORE	COFINANZIAMENTO AZIENDALE
AOUC	€ 300.000,00	€ 0,00
Partner 1	€ 300.000,00	€ 0,00
Partner 2	€ 400.000,00	€ 0,00
TOTALE	€ 1.000.000,00	€ 0,00
BILANCIO COMPLESSIVO	€ 1.000.000,00	