



Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale per il Coordinamento, la Promozione e la Valorizzazione della
Ricerca
Uff. V.

Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2015
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: OSPEDALE SAN RAFFAELE S.r.l.

Codice fiscale: 07636600962

Indirizzo sede legale: Via Olgettina, 60 – 20132 Milano

Referenti (nominativo, telefono, e.mail) Dr. Guidotti Luca

Attività:

Approccio multidisciplinare alla identificazione di vie molecolari comuni alla patogenesi di patologie a diversa eziologia

La capacità di risposta dell'organismo a patologie di diversa eziologia prevede il coinvolgimento di processi sistemici, ognuno basato sull'attività di specifiche componenti cellulari. Tuttavia, a livello di queste componenti cellulari, i processi molecolari coinvolti si avvalgono spesso di comuni vie molecolari.

Allo scopo di identificare gli elementi comuni di queste vie abbiamo scelto un approccio multidisciplinare basato sull'utilizzo di multiple piattaforme tecnologiche, applicate a modelli sperimentali in vitro e in vivo di diverse patologie.

Le indagini pianificate si sono avvalse di tecnologiche avanzate di tipo 'high-data content' (-omiche) affiancate ad analisi di tipo biochimico e immunologico. Le indagini sono state eseguite su campioni biologici (siero e tessuti patologici), ottenuti prima e durante l'insorgenza della patologia cronica in modelli animali, e su popolazioni cellulari rappresentative.

Il progetto ha previsto un flusso di attività, non necessariamente sequenziale: *i.* una fase di messa a punto di piattaforme tecnologiche (radiomica, genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica, sorting e analisi di popolazioni); *ii.* una fase di messa a punto di modelli sperimentali in vitro e in vivo di patologie; *iii.* una fase di acquisizione, analisi e correlazione dei dati.

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

1. *Messa a punto di piattaforme tecnologiche*

La definizione di profili globali per ottenere una visione d'insieme di sistemi modello di patologie, richiede la capacità di identificare le relazioni che intercorrono tra le diverse variabili del sistema, e la loro importanza relativa nel quadro generale. A questo scopo ci siamo avvalsi di approcci di tipo "-omico" (radiomica, genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica) spesso associati alla capacità di separare e analizzare popolazioni cellulari diverse tra loro (sorting e analisi di popolazioni). In questo contesto, le competenze presenti all'IRCCS-Ospedale San Raffaele sono di elevato livello. La radiomica che consente di identificare parametri di imaging predittivi di stati di malattia o di evoluzione di malattia si è avvalsa delle competenze e delle tecnologie presenti presso il Centro di Imaging Sperimentale, utilizzando tecnologie con diversi livelli di risoluzione e sorgenti di energia: PET, SPECT, ecografia, MR, CT, Optical imaging and tomography. La combinazione di queste diverse tecnologie consente un ampio spettro di studi in ambito pre-clinico: neuroscienze, oncologia, immunologia, medicina riparativa e dei trapianti, malattie cardiovascolari, malattie genetiche. Il centro si avvale inoltre di tecnologie e competenze per lo studio di modelli cellulari, quali microscopia a fluorescenza a scansione laser (con varie applicazioni: FRET, PALM, FLIM, FRAP, microscopia intravitale etc.), microscopia elettronica (con varie applicazioni: TEM, EM-tomography, cryo-tomography). Proteomica e metabolomica si sono avvalse tra l'altro di tecniche di spettrometria di massa e di spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (NMR) che hanno consentito di ottenere informazioni, sia strutturali che dinamiche, in grado di descrivere le alterazioni funzionali indotte dai meccanismi patologici. Genomica e trascrittomica sono state svolte presso il Centro di Genomica, dove sono presenti tecnologie all'avanguardia in grado di svolgere analisi anche a livello di singola cellula. Infine, popolazioni cellulari sono state separate ed analizzate grazie a tecnologie di FACS analysis e sorting. Anche in questo campo sono disponibili presso il campus tecnologie all'avanguardia in grado di svolgere analisi multiparametriche fino a 36 variabili e separazioni di popolazioni anche se infettate con patogeni. La realizzazione di tutte queste piattaforme ha rappresentato e rappresenterà un impegno economico gravoso per un'istituzione di ricerca, tuttavia indispensabile. A questi costi l'Istituto Scientifico San Raffaele ha fatto fronte con ingenti investimenti, derivati anche da precedenti campagne del 5x1000. Tuttavia, il mantenimento e la gestione (personale, ammortamento, leasing, manutenzione) illustrano un onere continuo ed ingente. In ultimo, ulteriori costi sono raffigurati dagli investimenti necessari al reclutamento e/o copertura dei costi di gruppi di ricerca che hanno sviluppato nuova tecnologia sulla base delle necessità messe in evidenza dal progredire della ricerca.

2. *Messa a punto di modelli sperimentali di patologie in vitro e in vivo.*

Per identificare eventi molecolari comuni alla patogenesi, o alla risposta sistemica a patologie di diversa eziologia, ci siamo avvalsi di modelli sperimentali pre-clinici e cellulari. In particolare, le aree di interesse coprono gli ambiti dell'oncologia, dell'immunologia, delle neuroscienze, e delle malattie genetiche, metaboliche e infettive. Un esempio di processi molecolari comuni che possono, in vario modo, influenzare la patogenesi o l'evoluzione di una patologia, è la modulazione della tolleranza immunitaria in due patologie speculari per quanto riguarda questa funzione sono il cancro e le patologie su base autoimmunitaria. In particolare, nel microambiente tumorale è indotta in modo patologico la tolleranza immunologica contro le cellule tumorali, mentre nelle patologie su base autoimmunitaria la tolleranza periferica, causa l'attivazione patologica della risposta immunitaria e un danno tessutale cronico. Le patologie del sistema nervoso centrale e periferico, sia per l'ambito oncologico che immunologico, rappresentano uno dei modelli possibili di studio. La tolleranza

immunologica, inoltre, rappresenta un processo rilevante anche i meccanismi molecolari dell'interazione ospite-patogeno, in particolare nelle infezioni virali e batteriche persistenti. In questo ambito i modelli patogenetici di rilievo nel nostro Istituto sono la tubercolosi, le infezioni nosocomiali, i virus dell'epatite e l'infezione da HIV-1. Analoga considerazione possiamo farla per le alterazioni metaboliche, che in ognuno degli ambiti citate giocano un ruolo fondamentale. Per studiare queste diverse patologie e individuare gli aspetti molecolari comuni alla loro patogenesi, abbiamo usato sia modelli animali, che ricreano in animali più semplici i modelli di malattia, che modelli in vitro con cellule proliferanti o staminali.

3. *Acquisizione, analisi e correlazione dei dati.*

Un progetto integrato, come quello prospettato qui, genera una enorme mole di dati la cui analisi ha richiesto capacità tecnologiche e competenze specifiche. A questo scopo ci siamo posti l'obiettivo di creare un'infrastruttura informatica e agevolare la griglia di correlazioni necessarie a identificare gli eventi molecolari comuni sui quali investire in termini di drug discovery o repositioning.

Data di inizio progetto: 17/08/2017

Data di fine progetto: 16/08/2018

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	612.508,11	612.508,11
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	114.009,03	114.009,03
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	80.724,11	80.724,11
Altro (indicare quali)		
TOTALE	807.241,25	807.241,25

Data, 03/12/2018

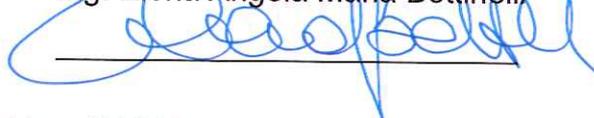
Il Responsabile del Progetto

Dr. Luca Guidotti



p.p. del Il Legale Rappresentante

Ing. Elena Angela Maria Bottinelli



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

p.p. del Il Legale Rappresentante

Ing. Elena Angela Maria Bottinelli

