

**AVVISO PUBBLICO del MINISTERO della SALUTE
per la PRESENTAZIONE e SELEZIONE di PROGETTI di RICERCA da FINANZIARE nell'AMBITO del PNRR
Anno 2023**

**PROGETTI FINANZIATI aventi la REGIONE TOSCANA
come SOGGETTO PROPONENTE/DESTINATARIO ISTITUZIONALE**

Tipologia "Proof of concept"

Codice progetto	Titolo progetto	Sintesi progetto	Ente capofila	Finanziamento assegnato	CUP Master
PNRR-POC-2023-12377924	Biomanufacturing of advanced tissues and devices for middle ear surgery - MAGIC-EAR (Biofabbricazione di tessuti e dispositivi avanzati per la chirurgia dell'orecchio medio - MAGIC-EAR)	La sordità trasmissiva si verifica a causa di infezioni, traumi e difetti congeniti, che coinvolgono l'orecchio medio (OM) e le aree ad esso limitrofe (es. orecchio esterno), andando ad inficiare la funzione dell'OM. La chirurgia ricostruttiva viene effettuata tramite rimozione chirurgica e sostituzione dei tessuti danneggiati con impianti passivi. L'estrusione di tali impianti, come le protesi della catena ossiculare, è un fenomeno documentato che si verifica fino al 20% dei casi in qualsiasi momento dopo l'impianto. MAGIC-EAR mira a sviluppare nuove rotte per ottenere protesi dell'OM più biocompatibili e performanti, utilizzando tecniche di biofabbricazione. Infatti, le attuali protesi per l'OM completamente inorganiche non forniscono ancora prestazioni ottimali in termini di biocompatibilità, a causa del difficile microambiente, spesso infiammato e infetto, in cui vengono collocate e di un alterato meccanismo di trasmissione delle forze a causa di variazioni anatomiche. L'esperienza clinica negli ultimi 70 anni ha dimostrato che in questo campo i materiali biologici mostrano migliore biocompatibilità rispetto a quelli sintetici. Sebbene siano stati sviluppati molti biomateriali per questa applicazione e gli allotrapianti siano ampiamente disponibili nella pratica clinica, restano irrisolti alcuni problemi che potrebbero essere invece superati da biomateriali e dispositivi di nuova generazione realizzati tramite tecniche di microfabbricazione. MAGIC-EAR mira alla realizzazione di nuove protesi dell'OM puntando su 5 livelli di innovazione: (1) impiego quasi esclusivo di materiali biologici, (2) tecnologie di micro-fabbricazione (3) realizzazione di nuove geometrie ottenute con l'ausilio dell'esperienza clinica, delle prove in vitro, ex vivo ed in silico (simulazioni computazionali), (4) le protesi prodotte conterranno anche farmaci o biomolecole, (5) nell'ottica di una possibile traslazione in ambito clinico, verranno utilizzati metodi di microfabbricazione che potrebbero essere eseguiti all'interno di ospedali o anche in sala operatoria. MAGIC-EAR si propone di utilizzare materiali biologici secondo 3 linee di sviluppo: 1) microfabbricazione sottrattiva di omo/allotrapianti decellularizzati, 2) fabbricazione additiva di protesi sfuse utilizzando biopolimeri, e 3) biofabbricazione tessuti cellularizzati dell'OM. I prodotti saranno dotati di molecole bioattive per migliorare la loro biointegrazione e durata nell'orecchio patologico.	AOU Pisana	1.000.000,00 €	D53C24000870001
PNRR-POC-2023-12378009	Phosphate restriction and musculoskeletal health: an innovative bench to bed-side approach (Restrizione dei fosfati e salute muscolo-scheletrica: un innovativo approccio dalla ricerca di base alla clinica)	Il fosfato (P) è essenziale per la mineralizzazione ossea e la funzione muscolare; viene regolato a livello di intestino, reni, ossa e tessuti molli tramite un complesso feedback che coinvolge il fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23), la vitamina D ed il paratormone. La riduzione del P sierico si verifica in seguito a ridotto assorbimento intestinale, spostamento transcellulare del P o aumentata escrezione renale. Una riduzione persistente del P compromette la mineralizzazione ossea e la funzione muscolare, causando rachitismo e osteomalacia. Dati clinici e sperimentali suggeriscono che disturbi dell'omeostasi del P e dell'asse vit-D-PTH-FGF23 possono avere un ruolo in malattie multifattoriali come l'osteoporosi, la nefrolitiasi ed i disturbi cardiovascolari. La UO4 ha dimostrato che la restrizione di P a breve termine può avere invece un effetto benefico su un modello di zebrafish con Osteogenesi Imperfetta (OI), una displasia scheletrica con fragilità scheletrica. Pertanto, se confermata in altri studi, una transitoria ipofosfatemia (ipoP) potrebbe esercitare effetti benefici, mentre l'ipoP cronica incrementerebbe la fragilità ossea ed il rischio di nefrolitiasi. Verranno quindi condotti studi prospettici di coorte per valutare le conseguenze dell'ipoP cronica rispetto a quella transitoria e della iperP su rischio di fratture, nefrolitiasi nonché su esiti cardiovascolari o mortalità. Successivamente verranno testati gli effetti della supplementazione di P per 12 mesi in soggetti con ipoP selezionati negli studi di coorte. Lo screening di un polimorfismo funzionale di FGF23, già descritto dall'UO2, sarà esteso ai soggetti di entrambe le coorti, mentre in tutti i soggetti con ipoP verrà ricercata la presenza di mutazione dei geni che regolano l'omeostasi ossea e minerale. Parallelamente, verrà testato l'effetto di una dieta a basso contenuto di P (LP) seguita da una dieta con regolare P (RP) sulla riduzione dell'ipermineralizzazione e sulla deposizione di matrice extracellulare collagenica in un modello murino di OI. I risultati dell'analisi biochimica su siero, dell'istologia ossea e delle proprietà geometriche e biomeccaniche nonché l'analisi genetica consentiranno di confermare la nostra ipotesi di lavoro. Tali dati permetteranno di migliorare le conoscenze sulle conseguenze cliniche dell'ipoP transitoria e cronica e di alcune determinanti genetiche predisponenti, consentendo lo sviluppo di nuovi approcci preventivi, diagnostici e terapeutici.	AOU Senese	677.351,00 €	163C23000350006

Totale 1.677.351,00 €

Tipologia "Tumori rari"

Codice progetto	Titolo progetto	Sintesi progetto	Ente capofila	Finanziamento assegnato	CUP Master
PNRR-TR1-2023-12377714	<p>Multidisciplinary and Multiomic approach to dissect the cellular network in the glioma microenvironment: translational perspective to improve patient's management</p> <p>(Un approccio multidisciplinare e multiomico per l'analisi dell'interazione cellulare nel microambiente del glioma: prospettive traslazionali per migliorare la gestione del paziente)</p>	<p>Il Glioblastoma Multifforme (GBM) è la forma di tumore primario cerebrale più frequente, con una sopravvivenza media inferiore a un anno dalla diagnosi. La prognosi infausta evidenzia il bisogno urgente di terapie efficaci. L'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento di molte patologie maligne, ma non è ancora applicabile al GBM. L'obiettivo di questo progetto è studiare il ruolo e la complessità dell'interazione tra le cellule tumorali e il microambiente tumorale (TME) nel GBM, come fattore predittivo per sviluppare un'immunoterapia o per definire il rischio di ricaduta. Dati preliminari mostrano che l'infiltrato mieloido derivato da aree diverse del TME presenta diverse attività immunosoppressive e i linfociti T esprimono una combinazione di diversi immunocheckpoint. Una visione globale della risposta immunitaria presente nel TME è cruciale per comprendere i meccanismi della resistenza tumorale all'immunoterapia e per identificare nuovi approcci terapeutici in grado di combinare attività immunostimolante con riduzione di immunosoppressione. Il nostro progetto multidisciplinare combinerà l'esperienza di quattro unità operative per esaminare il TME in pazienti con GBM. La OU1 realizzerà analisi di sequenziamento di RNA su singola cellula, su cellule immunitarie isolate da diversi strati del tumore, per valutare, insieme alle altre unità, le differenze tra le composizioni dei singoli strati. Le proprietà fenotipiche, funzionali e metaboliche delle popolazioni linfociti e mieloidi saranno valutate rispettivamente dalla OU1, OU3 e OU2, tramite piattaforme omiche. Un approfondimento della permeabilità cerebrale tramite la barriera ematoencefalica è necessario per comprendere i meccanismi di reclutamento delle cellule immunitarie nella massa tumorale, e le eventuali strategie di delivery di farmaci immunoterapici. La OU4 sarà essenziale per definire il contributo delle cellule e proteine della barriera (tra cui AQP4) nella progressione tumorale e nell'alterazione dei parametri elettrofisiologici. I risultati ottenuti verranno impiegati nella formazione di un modello in vitro del TME tramite la co-cultura di organoidi originati da GSCs generate dalla OU4 e infiltrati con varie popolazioni immunitarie, studiate dalle altre unità. Questo modello ci permetterà di valutare nuovi target molecolari per farmaci immunoterapici, il loro delivery e la loro attività biologica, oltre a descrivere i meccanismi di resistenza all'attuale immunoterapia.</p>	AOU Careggi	1.000.000,00 €	D13C24000610006
PNRR-TR1-2023-12377661	<p>Rare cancers of the head and neck: a comprehensive approach combining genomic, immunophenotypic and computational aspects to improve patient prognosis and establish innovative preclinical models - RENASCENCE</p> <p>(Tumori rari testa-collo: un approccio multidisciplinare che combina genomica, immunofenotipizzazione e aspetti computazionali per migliorare la prognosi dei pazienti e creare modelli preclinici innovativi - RENASCENCE)</p>	<p>Il tratto naso-sinusale e le ghiandole salivari ospitano un gran numero di tumori solidi rari che sono spesso difficili da diagnosticare e con comportamento clinico variabile ma generalmente aggressivo. Sebbene la gestione clinica dei pazienti sia migliorata negli ultimi anni, il tasso di fallimenti terapeutici rimane elevato e la prognosi è ancora spesso infausta con una sopravvivenza complessiva a 5 anni del 20-60%. Per ottenere progressi significativi è necessario creare collaborazioni multi-istituzionali, realizzando studi su casistiche statisticamente rilevanti. Queste casistiche dovranno essere clinicamente ben caratterizzate, complete di dati di follow-up e correttamente inquadrare da patologi esperti.</p> <p>Il primo obiettivo del nostro progetto è un'analisi genetica ad ampio spettro utilizzando metodi di sequenziamento avanzati di RNA e DNA (NGS) per identificare alterazioni genetiche clinicamente rilevanti, per caratterizzare il microambiente immunitario e migliorare la classificazione dei tumori. Inoltre, svilupperemo un nuovo test diagnostico per rilevare aberrazioni di metilazione del DNA in una serie di geni oncosoppressori precedentemente identificati.</p> <p>Il secondo obiettivo del nostro progetto è sviluppare approcci di machine learning applicati a immagini digitali di preparati istologici per trovare combinazioni di biomarcatori di differenziazione, staminalità, regolazione della proliferazione e morte cellulare, resistenza all'ipossia e composizione immunologica del microambiente tumorale, in grado di prevedere la biologia del singolo tumore, integrando questi dati con l'analisi digitale.</p> <p>Il terzo obiettivo è sviluppare innovativi modelli preclinici per testare nuovi approcci terapeutici a questi tumori rari. L'ingegneria dei tessuti tumorali è un campo di studio emergente e multidisciplinare, finalizzato a far crescere cellule cancerose su supporti porosi basati su biomateriali, per riprodurre costrutti simili a tessuti tumorali. Questi modelli di tessuto possono riprodurre lesioni tumorali molto simili a quelli presenti nel tumore nativo, consentendo lo studio della biologia dei tumori e la valutazione delle terapie in modo affidabile. Creando nuove linee cellulari da pazienti e sviluppando un supporto che imita le caratteristiche morfologiche del tumore originale, questo progetto mira a (1) creare modelli 3D avanzati per i tumori rari testa-collo; e (2) valutare l'efficacia di terapie nuove e convenzionali su questi modelli 3D.</p>	AOU Pisana	1.000.000,00 €	D53C24000830006
PNRR-TR1-2023-12377370	<p>Locoregional administration of therapeutic hydrogels to overcome the blood-brain barrier and prevent glioblastoma recurrences</p> <p>(Somministrazione locoregionale di idrogel terapeutici per superare la barriera ematoencefalica e prevenire le recidive di glioblastoma)</p>	<p>Il glioblastoma (GB) è il tumore più frequente ed aggressivo del cervello. Questa neoplasia è resistente alla radioterapia e alla chemioterapia convenzionali ed è caratterizzata da un'invasività diffusa che impedisce la resezione chirurgica completa. Inoltre, la barriera ematoencefalica, che protegge il cervello dalle sostanze tossiche circolanti nel sangue, impedisce la penetrazione dei farmaci anti-tumorali. Queste caratteristiche determinano una ridotta sopravvivenza (circa il 5,7% a 5 anni dalla diagnosi). Per affrontare queste criticità, sono necessarie nuove soluzioni terapeutiche che possano migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da questa neoplasia. Dati recenti indicano che il trattamento del GB potrebbe migliorare mediante strategie innovative di rilascio dei farmaci in grado di garantire un'elevata concentrazione di farmaci nel sito del tumore. Ciò consentirebbe di raggiungere ed eliminare le cellule infiltranti, diminuendo la tossicità sistemica e d'organo.</p> <p>L'obiettivo di questo progetto è sviluppare un nuovo approccio terapeutico per la somministrazione di farmaci anti-tumorali direttamente all'interno del cervello (trattamento locoregionale) utilizzando un gel biocompatibile che rilascia gradualmente i farmaci. Si studierà l'effetto della combinazione del farmaco più utilizzato nella pratica clinica, temozolomide, con farmaci anti-tumorali innovativi che inibiscono specifici bersagli molecolari, quali la via di segnalazione di Hedgehog, che è alterata nel GB. In particolare, utilizzeremo inibitori farmacologici di GLI1/2 (GLI1) recentemente sviluppati nel nostro laboratorio e aptameri coniugati con short interference RNA (Apt-siGLI) in grado di inibire GLI1/2.</p> <p>L'efficacia in vivo di questi nuovi gel terapeutici verrà testata in un modello murino ortotopico di GB. Questo modello è molto simile all'approccio chirurgico attualmente utilizzato nei pazienti e si basa sulla resezione del GB precedentemente impiantato e nel riempimento della cavità formatasi dopo la resezione del tumore con l'apposito gel terapeutico. Questo nuovo approccio di somministrazione di farmaci terapeutici presenta numerosi vantaggi, quali il superamento della barriera ematoencefalica e della resistenza ai farmaci, una diminuzione della tossicità sistemica e un aumento della concentrazione di TMZ e farmaci combinati nel sito del tumore.</p>	ISPRO	942.000,00 €	F13C23003200006

Totale 2.942.000,00 €

Tipologia "Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: a. innovazione in campo diagnostico; b. innovazione in campo terapeutico"

Codice progetto	Titolo progetto	Sintesi progetto	Ente capofila	Finanziamento assegnato	CUP Master
PNRR-MCNT2-2023-12377934	Prehabilitation to improve heart Rate variability In surgical cancer patients: a randoMized controlleD trial - PRIME TRIAL (Pre-abilitazione per migliorare la variabilità della frequenza cardiaca nei pazienti oncologici chirurgici: uno studio randomizzato e controllato - PRIME TRIAL)	Gli obiettivi principali dello studio sono: •valutare l'impatto della pre-abilitazione sull'aumento della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) pre-operatorio nei pazienti affetti da cancro sottoposti ad intervento chirurgico; • valutare l'effetto della pre-abilitazione sulla durata della degenza ospedaliera, espressa come "giorni a casa nei primi 30 giorni post-intervento", (la durata dei giorni trascorsi a casa dopo l'intervento chirurgico, offre una prospettiva più completa considerando la capacità del paziente di riprendere le normali attività quotidiane). •valutare l'associazione tra variabilità della frequenza cardiaca (HRV) preoperatoria ed esiti postoperatori: giorni a casa entro i primi 30 giorni dall'intervento; qualità della vita a 30 giorni; complicanze postoperatorie a 30 giorni dall'intervento. Lo studio prevede di reclutare un totale di 600 pazienti. Tutti i pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore saranno selezionati per l'ammissibilità e quelli che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione verranno contattati per il consenso. I pazienti saranno assegnati con randomizzazione 1:1 al braccio di pre-abilitazione o di controllo. L'arruolamento dei pazienti terrà conto dei seguenti criteri: Criteri di inclusione •candidati ad intervento chirurgico elettivo maggiore per tumore addominale o toracico (Myles, 2018); •candidati ad intervento chirurgico che si svolgerà almeno tre settimane dopo la valutazione di eleggibilità; •età >=18 anni; •consenso informato scritto; •disponibile e in grado di utilizzare la applicazione mobile che verrà utilizzata nel corso della pre-abilitazione; Criteri di esclusione •capacità funzionale molto scarsa (Hlatky, 1989); •Classi di stato fisico 5-6 dell'American Society of Anesthesiologists (ASA); •malattie ortopediche, neuromuscolari e psichiatriche invalidanti o altre condizioni che precludono la partecipazione ad un programma di pre-abilitazione. Lo studio avrà una durata complessiva di 24 mesi (due anni). La durata della pre-abilitazione sarà di quattro settimane. I pazienti arruolati verranno seguiti 30 giorni dopo l'intervento chirurgico e questo corrisponderà al completamento dello studio. Verrà fatta una telefonata di follow-up a 90 giorni per valutare lo stato di salute del paziente e la qualità della vita. L'analisi dei dati inizierà una volta completato l'arruolamento allo studio e dopo un ciclo finale di pulizia di dati e controlli di qualità.	AOU Pisana	980.000,00 €	D57G23000460006
PNRR-MCNT2-2023-12377169	Clinical validation of a machine learning-based biomarkers signature to predict response to therapy in metastatic colorectal cancer patients (Convalida clinica di una firma di biomarcatori basata sull'apprendimento automatico per prevedere la risposta alla terapia nei pazienti con cancro del colon-retto metastatico)	Il cancro del colon-retto in fase metastatica ha un'elevata incidenza e mortalità. Il modo di trattare questi pazienti è stato rivoluzionato e oggi sono disponibili protocolli terapeutici per una terapia personalizzata basata su farmaci diretti verso bersagli molecolari, come i farmaci anti-angiogenici e gli anticorpi monoclonali. Tuttavia, i risultati clinici sono ancora insoddisfacenti data l'eterogeneità dei tumori e la variabilità nella risposta ai farmaci che può comportare la comparsa della resistenza ai farmaci. È necessario quindi creare uno strumento all'avanguardia per aiutare medici e pazienti nella scelta del miglior piano terapeutico, personalizzato sulle esigenze specifiche e sulla condizione di ogni singolo individuo. In questo modo, ISPRO vuole affrontare la mancanza di biomarcatori in grado di predire la risposta a trattamenti citotossici da soli o combinati con targeted therapy nel mCRC. Il presente studio verrà svolto insieme all'Università di Palermo, l'Università di Catania, l'Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT) di Palermo, con la collaborazione dell'Istituto di Informatica e Telematica (ITT) del CNR di Pisa, e dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze. Per raggiungere l'obiettivo, il progetto impiegherà l'Intelligenza Artificiale, in particolare metodologie di apprendimento profondo automatico per analizzare una vasta gamma di informazioni comprese caratteristiche cliniche ed anatomiche patologiche ed alterazioni molecolari. Le informazioni verranno raccolte mediante analisi retrospettiva di pazienti del The Cancer Genome Atlas e del Gene Expression Omnibus, insieme all'analisi retrospettiva di pazienti provenienti da ISMETT per la generazione di nuovi dati molecolari. Verranno condotte analisi di trascrittoma (in specie di long non-coding RNA), di instabilità cromosomica e di profili mutazionali, compreso in geni inclusi nel famoso Vogelgram di Vogelstein. Il progetto andrà avanti sino al 2026 con lo scopo di costruire un nuovo strumento d'Intelligenza Artificiale capace di fornire, mediante l'utilizzo di un algoritmo basato su dati molecolari e clinici, previsioni personalizzate sull'efficacia delle terapie citotossiche e della targeted therapy in pazienti oncologici. Questo piano di medicina personalizzata servirà a identificare il trattamento più efficace per i pazienti con tumore al colon-retto in fase metastatica e ridurre l'onere economico per il SSN.	ISPRO	1.000.000,00 €	F13C23003210006

Totale 1.980.000,00 €