



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE–

VIA MANGIAGALLI 25 – 20133 MILANO

Milano, 17 Marzo 2021

Agli Onorevoli membri della:

Commissione Igiene e Sanità del Senato della Repubblica

Oggetto: **PARERE** dell'esperto Prof.ssa Maria Pia Abbraccio, professore ordinario di farmacologia presso l'Università degli Studi di Milano a seguito di **Richiesta di contributo scritto nell'ambito dell'istruttoria sulla missione salute del PNRR**

Onorevoli Senatori della Repubblica,

Sulla base della necessità di reimpostare le ricerche e le politiche sanitarie del Paese facendo tesoro dell'esperienza emersa dalla pandemia da Covid-19, e sulla base di studi e riflessioni maturati anche attraverso il confronto costruttivo con colleghi di altre discipline, dopo attenta analisi delle priorità del PNRR e del PNR2021-2027, ambito SALUTE, mi permetto di proporre alla Vostra attenzione le tematiche qui sotto elencate. I 4 progetti proposti sono modulari, permettendo, se necessario, anche una realizzazione a step intermedi.

Dichiaro la mia disponibilità ad approfondire in maggiore dettaglio le proposte, se di interesse per la Commissione.

1- PREVENZIONE DELLE MALATTIE E SOSTENIBILITA' ED EFFICIENZA DELLE CURE: UN OSPEDALE VIRTUALE DIFFUSO PER L'ITALIA

Obiettivo: Il progetto risponde al bisogno di sviluppare processi e servizi sanitari efficienti ed efficaci che massimizzino la resa integrando sia l'aspetto prettamente orientato alla salute che quello tecnologico. Il progetto si concentrerà sugli aspetti di **telemedicina** e **telemonitoraggio** alla base del concetto di **ospedale virtuale diffuso**.

Competenze da reclutare per il progetto: la realizzazione del progetto richiede la collaborazione e l'integrazione fra esperti di diversi settori, quali telemedicina e telemonitoraggio, salute della persona, protezione dei dati (aspetti tecnologici, aspetti legali), gestione dei dati (processo di utilizzo del dato), gestione dei processi organizzativi delle aziende sanitarie deputate all'erogazione dei servizi, equità sociale e diritto di accesso alle cure, epidemiologia e impatto economico.

Breve descrizione: Obiettivo del progetto è modificare le attuali modalità di accesso alle cure e il processo di gestione e cura dei pazienti attraverso il modello dell'**ospedale virtuale diffuso**. Il progetto parte dall'assunzione che il mantenimento dello stato di salute del cittadino è il primo passo per ridurre sia l'incidenza che i costi sociali e sanitari delle malattie croniche. La prevenzione, in alternativa alla cura, verrà perseguita attraverso attività di telemedicina e telemonitoraggio dei soggetti maggiormente a rischio e la definizione di *metriche di rischio/diagnosi precoce* per intervenire tempestivamente anche attraverso la modifica di stili di vita e stili alimentari. Nei soggetti con patologie, gli stessi approcci permetteranno di monitorare il decorso della malattia e l'efficacia delle cure, migliorando la prognosi e la sostenibilità delle cure stesse.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE–

VIA MANGIAGALLI 25 – 20133 MILANO

Tutto questo è reso possibile dal miglioramento tecnologico che ha reso disponibili *sensori indossabili* di monitoraggio dello stato di salute sempre più precisi, *smart home* in grado di integrare questi sensori in una rete di connessione globale che ha al centro il concetto di “ospedale diffuso” e virtuale. Tale approccio non mira a sostituire i normali processi di diagnosi e cura, ma a ridisegnarne i processi erogativi, per completarli e semplificarli, allo scopo di alleggerire il carico su ospedali e aziende sanitarie, con un chiaro impatto in termini di risparmio di risorse, accesso alle cure ed efficienza degli interventi. La soluzione proposta verrà inoltre generalizzata a **scenari pandemici** dove il monitoraggio viene effettuato su larga scala attraverso geo-localizzazione e analisi di reti sociali. Pur avendo una chiara connotazione medica, il Progetto introduce importanti riflessioni in termini di: i) equità sociale e diritto di accesso alle cure dovuto al *divario digitale* (*digital divide*); ii) impatto economico, e, iii) politiche sanitarie. Considerata la particolare criticità dei dati trattati, particolare rilevanza verrà data alla protezione e al processo di utilizzo dei dati in piena integrazione con le finalità preposte. Verranno esplorate linee guida e buone pratiche in grado di accompagnare l'utente e regolare l'utilizzo dei dati/servizi sulla base dei principi di responsabilità e trasparenza. Più in dettaglio, sono previste le seguenti fasi:

FASE 1: Disegno e implementazione di un'infrastruttura intelligente per la telemedicina e il temonitoraggio. Obiettivo è la creazione di un'infrastruttura basata su sensori per pratiche di telemedicina e telemonitoraggio a supporto di processi di decisione *data driven* per diagnostica e terapeutica. L'infrastruttura alla periferia della rete sarà integrata con l'ospedale al centro; quest'ultimo riceverà dati pre-processati dalla periferia e li analizzerà per calcolare metriche di rischio a supporto di diagnosi precoce e terapia personalizzata. Tecniche di *Machine learning*, statistica ad alta dimensionalità e di *data mining* saranno applicate ai dati acquisiti e usati per monitorare soggetti fragili (ad es, per calcolare gli indici di rischio dell'OMS per la prevenzione e il controllo di malattie croniche degenerative, per fornire previsioni basate sul contesto dell'insorgenza di condizioni mediche invalidanti, per fornire una tempestiva previsione di complicazioni dovute a malattie rare, e per stimare l'aggravarsi di pazienti COVID19 o pazienti con altre malattie infettive emergenti). La fase 1 si occuperà inoltre di adattare le tecniche di analisi dei dati esistenti al nuovo scenario, integrando tali tecniche con una filiera certificata di raccolta di dati ad alta affidabilità. Tale approccio permetterà l'applicazione di tecniche di machine learning supervisionato per la creazione di *best practice* generalizzabili, diminuendo i tempi e i costi della statistica biomedica tradizionale e abilitando studi longitudinali da completare in tempi rapidi.

FASE 2: Gestione e protezione dei dati. Obiettivo della fase 2 è quello di arricchire l'infrastruttura alla fase 1 con tecniche di gestione e protezione dei principi **FAIR** (Findability, Accessibility, Interoperability, and Reuse). In particolare, verrà studiata una soluzione di regolamentazione dei dati che ne supporti l'utilizzo nel rispetto delle diverse restrizioni di accesso e uso, che includono anonimato, *privacy*, confidenzialità. Verranno considerate problematiche di conformità a regolamentazioni provenienti da diverse autorità nella catena di gestione del dato, affinché i dati possano essere utilizzati nel rispetto dei requisiti di tutte le parti in causa in un contesto di raccolta di dati eterogenei provenienti da diverse sorgenti. Fin dalla progettazione dell'infrastruttura, verranno studiate soluzioni per la protezione della particolare tipologia di dati personali acquisiti tramite dispositivi mobili, dispositivi indossabili e sensori ambientali. Requisito importante per la realizzazione di un approccio di condivisione dei dati consapevole della *privacy* è l'implementazione di un **hub per la conservazione, elaborazione, condivisione** (almeno parziale), **dei dati opportunamente protetti** di diversi ospedali convenzionati con le università e gli EPR. Questo



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE–

VIA MANGIAGALLI 25 – 20133 MILANO

requisito richiederà la realizzazione dell'infrastruttura di rete, storage e calcolo necessaria alla realizzazione dell'hub.

FASE 3: Studi Pilota medici. Obiettivo della fase 3 è applicare le tecniche sviluppate durante le fasi 1 e 2 a specifici scenari di riferimento. Si suggeriscono i seguenti 4 possibili scenari:

- **Monitoraggio e assistenza sanitaria remota per anziani.** Il pilota propone di integrare le tecniche sviluppate a supporto di una soluzione per l'assistenza sanitaria a domicilio, attraverso servizi personalizzati in grado di migliorare la qualità della vita di pazienti ultra 65enni, e la capacità diagnostica del personale medico.
- **Monitoraggio su larga scala delle epidemie.** Studio di modelli epidemiologici basati su **big data** e dati a supporto delle azioni di contrasto alla diffusione di malattie. Sviluppo di modelli epidemiologici sfruttando fonti di dati di mobilità eterogenee, come quelle del censo, *open data* di Regioni, INPS, ISS, *sharing mobility* oppure *online social media* per stimare l'andamento dell'epidemia e l'impatto delle diverse azioni di contenimento. L'aspetto economico verrà analizzato in dettaglio per costruire un modello che permetta di stimare gli effetti anche economici legati ai provvedimenti di *lockdown*.
- **Monitoraggio e studio dell'interazione tra diverse patologie:** L'accesso a grandi moli di dati clinici consente di studiare come interagiscono fra di loro diverse patologie, per poi approntare opportune strategie di mitigazione. A questo scopo verranno utilizzati modelli basati sulla fisica statistica dei sistemi complessi e metodi di analisi di medicina digitale. I dati clinici saranno poi integrati con dati demografici e socio-economici per sviluppare modelli di previsione per ottimizzare gli interventi.
- **Monitoraggio e assistenza sanitaria remota per malattie rare.** Il pilota propone di potenziare le tecniche sviluppate a supporto di soluzioni per l'assistenza a domicilio attraverso servizi personalizzati in grado di monitorare la comparsa di complicanze in soggetti affetti da malattie rare, e migliorare la capacità diagnostica del personale medico mediante videoconferenze con invio di immagini diagnostiche, es. ecografia muscolo-scheletrica *home-based* per evidenziare sanguinamenti precoci in soggetti predisposti.

FASE 4: Sostenibilità economica e sociale. Obiettivo della fase 4 è l'analisi di tutti gli aspetti trasversali che includono quelli organizzativi, economici e sociali. Verranno analizzate le implicazioni organizzative e l'impatto dell'introduzione dell'innovazione tecnologica a supporto dell'erogazione di servizi sanitari nei seguenti casi: i) *inpatient*; ii) *outpatient* (prestazioni ambulatoriali); iii) al domicilio (per pazienti cronici o con patologie che non richiedono ospedalizzazione); iv) in strutture esterne (es. RSA); v) in generale, per la prevenzione (es, nel caso di dispositivi indossabili). Per gli impatti, le dimensioni di valutazione copriranno efficienza organizzativa (analisi dei costi, riduzione dei tempi di attesa, produttività rispetto alle diverse risorse utilizzate), efficacia (qualità del servizio misurata attraverso indicatori standard e qualità percepita dell'utente), *outcome* (clinici e percepiti dal paziente). Più in dettaglio, si valuterà come gli strumenti digitali aiutino (1) nella definizione del bisogno sanitario; (2) nell'appropriatezza della cura; (3) a regolare adeguatamente l'urgenza e la prioritizzazione delle prestazioni; (4) a ridurre il tempo di attesa, sia in aggregato che nel dettaglio di alcune procedure di interesse. A questo scopo verranno identificati i *gap* informativi necessari a effettuare le valutazioni sopra descritte. Ad esempio, alcuni dati come quelli riguardanti i tempi di attesa sono ancora poco accessibili e confrontabili. Inoltre, se da un lato i sistemi di protezione sociale sono sempre più influenzati da dati e tecnologie digitali che vengono utilizzati per automatizzare l'accesso alle prestazioni, prevedere, identificare e sorvegliare i beneficiari delle stesse (ma anche sanzionarli in caso di frodi o irregolarità) appaiono indubbi benefici in termini di efficienza e di risparmio, dall'altro pongono delicate sfide che toccano il cuore del concetto stesso di stato sociale. Tali sfide hanno ripercussioni significative in tema di *tutela dei diritti fondamentali*,



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE–

VIA MANGIAGALLI 25 – 20133 MILANO

a detrimento, in particolare, delle fasce della popolazione più vulnerabili e svantaggiate, acuendo così diseguaglianze già esistenti e aumentando il peso del divario digitale.

Valenza del progetto a livello nazionale e internazionale: L'infrastruttura per la telemedicina e il telemonitoraggio verrà messa a disposizione del Paese. Le fasi 1 e 2 verranno realizzate su territori locali, anche in collaborazione con esperti e aziende nazionali interessati a fornire il loro contributo. Le fasi 3 e 4 potranno coinvolgere pazienti e personale sanitario sull'intero territorio nazionale. L'esperienza risultante permetterà un utile confronto con le infrastrutture analoghe presenti negli altri Paesi e la condivisione delle politiche sanitarie per il loro accesso, gestione e sostenibilità.

2- HUB TERRITORIALI DI RESILIENZA PER FRONTEGGIARE LE SFIDE GLOBALI: DALLE FILIERE AGRO-ALIMENTARI ALLA SALVAGUARDIA DELL'AMBIENTE E DELLA SALUTE UMANA E ANIMALE (ONE HEALTH, ONE EARTH)

Obiettivo: La concezione di salute (umana, ambientale, animale) come *bene globale (ONE HEALTH)* ha forti implicazioni sulla costruzione e implementazione delle politiche pubbliche, da re-impostarsi su conoscenze scientifiche aggiornate e integrate tra i diversi settori che confluiscono nella definizione stessa di salute, oggi letta alla luce dei principi enunciati dall'ONU in tema di sostenibilità, a cui si aggiunge il più tradizionale tema della sicurezza. Il progetto intende rispondere al bisogno primario di ridefinizione dei concetti di *salute pubblica diffusa ed efficace*, combinata a *sistemi agroalimentari sostenibili e sicuri, inclusi quelli delle produzioni animali*, concetti sui quali basare le nuove scelte del Paese. Il progetto mira a stabilire nuove conoscenze, implementare la fattibilità di esistenti/nuove tecnologie, e proporre soluzioni innovative per proteggere la salute, l'ambiente e le risorse naturali da contaminanti prioritari ed emergenti, inclusi gli agenti infettivi.

Competenze da reclutare per il progetto: E' necessario un approccio altamente multidisciplinare che coinvolge in modo integrato le scienze agrarie, biologiche, chimiche, fisiche, geologiche, ambientali, economiche, giuridiche, mediche e veterinarie.

Breve descrizione: Per progettare nuove politiche di promozione della salute umana, *occorre partire dalle criticità osservate negli ecosistemi*, analizzate anche in relazione ai comportamenti umani e sociali, ed è necessario *quantizzare l'impatto delle criticità* stesse per elaborare strategie mitigatorie. Gli elementi provenienti dall'analisi dei bisogni primari dei diversi gruppi sociali (alimentari, nutrizionali, sanitari e ambientali) vanno finalizzati ad individuare politiche volte a ridurre la pressione sull'ambiente e promuovere modelli alimentari e sanitari più sostenibili per l'ambiente stesso e la salute umana. Su queste basi, il progetto intende sviluppare **Hub territoriali di resilienza**, caratterizzati dalla messa a sistema di competenze e infrastrutture che sfruttano le potenzialità di un approccio basato su **"big data analytics"**, permettendo l'acquisizione e validazione di molteplici dati la cui elaborazione e modellazione possa generare **studi pilota e "modelli applicativi" per aree omogenee**, dove è più facile sviluppare strategie ottimizzate e di successo con ricadute in termini di riproducibilità in contesti sovrapponibili.

Tenendo conto della **dimensione territoriale dell'Hub** e delle **caratteristiche specifiche delle diverse aree geografiche** (es.: aree con differente vocazione agricola e/o di produzione animale e con filiere a più elevato o minore impatto; aree peri-urbane; zone con diverso grado di antropizzazione e contaminazione da inquinanti prioritari ed emergenti; aree con diverso substrato geologico e differente utilizzo del suolo; zone con diversa disponibilità di risorse idriche e contesto geografico), verranno impostate le seguenti attività:



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE–

VIA MANGIAGALLI 25 – 20133 MILANO

- A) **Analisi e quantificazione:** rilevamento, analisi qualitativa e quantizzazione dei fattori che determinano le caratteristiche e l’impatto dei sistemi agricoli e dell’uomo sull’ambiente (anche con analisi Life Cycle Assessment = LCA), con specifico riguardo a:
- variabili quali l’*utilizzo di fitofarmaci, fertilizzanti, caratteristiche di aria, suolo, acqua, ecosistemi microbici* e identificativi della sicurezza e della qualità, compresa quella nutrizionale, dei prodotti agricoli e del valore dei loro residui;
 - malattie emergenti indotte da patogeni/insetti alieni di recente diffusione, zoonosi, farmacoresistenza, benessere animale, biosicurezza, microbioma animale e degli ecosistemi;
 - variabili significative ed impattanti delle attività di filiera successive alla produzione, dalla trasformazione fino al consumatore finale, incluse le analisi dei consumi e dei comportamenti alimentari e dello stile di vita.
- B) **Creazione di piattaforme *open access*** per banche-dati ad elevato contenuto informativo, spaziale e temporale con accessibilità pubblica accreditata. Le piattaforme conterranno dati rilevanti per gli ecosistemi considerati, permettendo l’esecuzione di valutazioni ecotossicologiche per l’impatto delle miscele di contaminanti e/o agenti infettivi nei confronti degli organismi e dell’uomo, nonché lo sviluppo di modelli per la stima dei livelli di esposizione e il relativo rischio associato.
- C) **Sviluppo di protocolli condivisi e standardizzati** per il rilevamento delle variabili critiche.
- D) **Sviluppo di strategie di intervento “targeted”** al fine di ridurre l’impatto e prevedere misure per la resilienza dei sistemi alimentari in scenari critici e per definire procedure di risanamento per le diverse matrici ambientali.
- E) **Sviluppo di infrastruttura e piattaforma ICT di *big data analytics* con relativo *data lake*.** L’obiettivo è supportare l’analisi dei dati raccolti e validati nel *data lake* con una piattaforma che offra la possibilità di modellare, per ogni specifico caso, le politiche di interesse attraverso funzionalità di predizione, e di monitorarne l’andamento una volta che la politica venga messa in atto sul territorio. Il *data lake* fornisce anche uno strumento imprescindibile per il supporto alla definizione di *open data* al punto B.

Valenza del progetto a livello nazionale e internazionale: Il progetto intende operare in uno spazio multidimensionale e interdisciplinare secondo schemi e modelli replicabili a diversi livelli come quello metropolitano, regionale o di aree geografiche caratterizzate da un unico contesto di fruizione integrato. **Lo sviluppo di piattaforme strategiche a livello nazionale, in grado di preservare o indirizzare verso la resilienza, costituirà una risorsa importante per il Sistema Paese al fine dell’implementazione di modelli di analisi e intervento con obiettivo di ONE HEALTH, riproducibili in aree diverse del nostro territorio e promosse anche a livello internazionale.** Lo schema d’intervento multidisciplinare che l’HUB intende raggiungere potrà avere ricadute anche su altri Paesi, ponendo in diretta relazione le nostre istituzioni con Enti analoghi esteri, per uno scambio di esperienze e di risultati nell’ottica della sostenibilità dei territori ed ecosistemi studiati.

3- RISPOSTA RAPIDA ALLE INFEZIONI BATTERICHE E VIRALI

Obiettivo: La pandemia da COVID19 ha reso evidente che le malattie infettive rappresentano ancora una grave minaccia per la salute umana in tutto il mondo, e possono avere effetti catastrofici sull’economia globale. Questo scenario è ulteriormente aggravato dall’allarmante diffusione della resistenza agli antibiotici tra i batteri patogeni. Sebbene siano necessarie azioni per affrontare l’attuale pandemia COVID19, è anche urgente avviare strategie per prevenire ed affrontare le prossime pandemie. In breve, gli obiettivi principali di questa proposta sono l’**implementazione di**



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE–

VIA MANGIAGALLI 25 – 20133 MILANO

infrastrutture e reti che possano consentire di tracciare, controllare e curare efficacemente le infezioni causate da patogeni emergenti e da batteri resistenti agli antibiotici.

Competenze da reclutare per il progetto: è necessaria la partecipazione interdisciplinare di ricercatori e clinici di Università, EPR e aziende ospedaliere con competenze in microbiologia, bioinformatica, biofisica, veterinaria, chimica, immunologia, infettivologia e farmacologia.

Breve descrizione: Scopo del progetto è aggregare le conoscenze traslazionali necessarie a sviluppare strutture e procedure per la pronta risposta agli agenti infettivi, dall'attuale emergenza SARS-COV-2 alle future epidemie e alla resistenza agli antibiotici. In dettaglio:

A. Realizzazione di infrastrutture informatiche per il monitoraggio delle malattie infettive.

Azione 1. Un'infrastruttura IT per la previsione delle epidemie. Si propone di creare un'infrastruttura informatica (sistema di gestione di database relazionali, RDB-MS) per lo sfruttamento dei dati depositati presso Ospedali e Osservatori epidemiologici veterinari, allo scopo di intercettare i predittori di epidemie. Atenei e EPR lavoreranno in tandem con il Sistema Sanitario Nazionale alla realizzazione dell'infrastruttura, che in una prima fase potrà essere installata in un numero limitato di Ospedali pilota e Regioni, per poi essere estesa all'intero territorio nazionale.

Azione 2. Un'infrastruttura IT per la previsione delle resistenze antimicrobiche. Si propone di creare un RDB a livello regionale/nazionale per la raccolta e analisi di informazioni quali sesso, fascia di età, motivo della prescrizione del medico curante, unitamente ad una comunicazione obbligatoria al sistema qualora il trattamento si riveli inefficace. Picchi anomali di consumo di antimicrobici in alcune aree consentirebbero di rilevare l'emergere di nuovi patogeni e il Ministero della Salute potrebbe avviare tempestivamente una risposta adeguata.

B. Creazione di biobanche. Azione 1. Creazione di una biobanca COVID-19. E' necessario avviare progetti di Banche Biologiche su COVID-19 che raccolgano e conservino tutti i campioni biologici, sanguigni e tissutali relativi alla presente pandemia, fornendo una grande opportunità per lo studio e lo sviluppo di strategie diagnostiche, preventive e terapeutiche. A tale scopo, è indispensabile una campagna di condivisione e raccolta dei dati e dei campioni biologici dei pazienti -opportunitamente anonimizzati- in modo da renderli disponibili e interoperabili per tutti gli operatori del settore, con accesso libero e accreditato. **Azione 2. Creazione di una biobanca dei fagi.** Si propone di creare un *repository* di fagi da utilizzare per la terapia dei fagi. Le biobanche di fagi sono state istituite in alcuni paesi europei e negli USA, ma mancano in Italia. Tuttavia, data l'elevata specificità dei fagi, sarebbe importante sviluppare raccolte *ad hoc* per i ceppi batterici circolanti localmente. Stock purificati dei fagi più interessanti saranno preparati e resi disponibili ai medici nell'immediato per trattamenti compassionevoli o per nuove sperimentazioni cliniche.

C: Centri clinici per malattie infettive e rafforzamento della ricerca sull'immunologia applicata. In considerazione di possibili future epidemie e al fine di definire le caratteristiche della risposta immunitaria specifica al patogeno, utile per identificare nuovi target terapeutici e vaccinali, è necessario avviare progetti di collaborazione tra atenei, EPR e centri clinici di riferimento per le malattie infettive dotati del *know-how* necessario per tradurre rapidamente i dati di biologia strutturale, bioinformatica e immunologia in strumenti per la diagnosi, caratterizzazione e controllo delle infezioni emergenti (dalla previsione e produzione di antigeni al profilo immunitario).

D. Immunologia applicata per la diagnosi rapida delle malattie infettive. Il "gold standard" per l'identificazione dell'infezione da SARS-COV-2 è il rilevamento dell'RNA virale mediante RT-PCR su tamponi nasali/orofaringei, che richiedono attrezzature e personale specializzati e tempi lunghi per ottenere un risultato. Da qui l'importanza di offrire autotest accurati e affidabili ai pazienti senza richiedere visite ospedaliere, e di consentire la condivisione immediata dei risultati dei test con gli



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE–

VIA MANGIAGALLI 25 – 20133 MILANO

operatori sanitari attraverso la connettività wireless, come lo smartphone. Si propone di sviluppare un nuovo test diagnostico specifico e multi-target per la rilevazione di anticorpi contro SARS-CoV-2, o per la rilevazione di antigeni virali basato su un *point of care testing* in grado di leggere i segnali di misurazione dai campioni e inviare i risultati rilevati ai centri clinici tramite comunicazione *wireless*.

E. Centri di ricerca per nuove terapie antivirali e antibatteriche. Il progetto propone di creare una rete estesa, anche attraverso collaborazioni con industrie farmaceutiche, dove si integrino competenze diverse lavorando verso l'obiettivo condiviso di sviluppare nuovi farmaci antimicrobici. Lo studio dell'adattamento dei patogeni e dei meccanismi di sopravvivenza porterà all'identificazione di bersagli batterici o virali inesplorati, mentre la progettazione razionale di nuovi farmaci e vaccini permetterà il controllo delle pandemie. Parallelamente, per fornire una risposta rapida a nuovi patogeni, verrà sviluppata anche una piattaforma di *drug repurposing* per l'identificazione di molecole terapeuticamente efficaci.

Valenza del progetto a livello nazionale e internazionale: Il progetto mira a: i) migliorare la capacità di prevedere e, auspicabilmente, prevenire la diffusione di agenti infettivi e la resistenza agli antibiotici; ii) sviluppare piattaforme tecnologiche, dispositivi e test per monitorare efficacemente le infezioni dal livello epidemiologico fino al singolo paziente; e, iii) aumentare la velocità con cui si possono trovare nuove terapie per patogeni emergenti ed infezioni batteriche resistenti agli antibiotici. Il progetto contribuirà a migliorare la resilienza dell'intero Paese alle malattie infettive, aiuterà ad organizzare al meglio le risorse sanitarie e sociali e conterrà i costi immediati e a lungo termine da affrontare nella gestione delle emergenze.

4- UN APPROCCIO INTEGRATO PER RIDURRE L'INFIAMMAZIONE (INFLAMM-AGING) NEI SOGGETTI FRAGILI

Obiettivo: Le malattie croniche degenerative di origine cardiovascolare, neurologica, immunologica e neoplastica rimangono un'emergenza medica irrisolta, con enormi costi sanitari, economici e sociali. La loro incidenza aumenta esponenzialmente con l'età, in dipendenza di fattori genetici e ambientali e degli stili di vita. E' ormai acquisito che le modalità di invecchiamento sono fortemente influenzate dallo stato di infiammazione sistemica del singolo individuo, e che, nei **soggetti fragili**, il deterioramento organico dovuto all'infiammazione (**inflamm-aging**), definito come stato infiammatorio moderato ma persistente nel tempo, ha un impatto altamente significativo sulla prospettiva di vita "sana" libera da malattie invalidanti, e rappresenta il meccanismo biologico comune alle malattie associate all'età, trasformando l'invecchiamento fisiologico in invecchiamento patologico. Per questo motivo, lo studio della regolazione dei meccanismi infiammatori con l'età, e, viceversa, l'individuazione di modalità innovative per "risolvere" gli stati infiammatori rappresentano una nuova frontiera utile a contrastare lo sviluppo di condizioni degenerative croniche e assicurare un invecchiamento sano e attivo.

Competenze da reclutare per il progetto: per essere sviluppato interamente nelle sue potenzialità, il progetto richiede integrazione e sinergia fra competenze multi- e inter-disciplinari, quali: biologia cellulare e molecolare, genetica, chimica, biochimica, tecnologie farmaceutiche e farmacologiche, matematica e fisica statistica, patologia, immunologia, medicina digitale, geriatria, neurologia, oncologia, medicina interna e scienze veterinarie.

Breve descrizione: Il progetto intende:

A. Sviluppare modelli di precisione di:

i) condizioni associate all'invecchiamento e all'infiammazione, attraverso l'integrazione, mediante analisi matematiche e computazionali, di dati genomici, epigenomici, trascrittomici, metabolomici



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE–

VIA MANGIAGALLI 25 – 20133 MILANO

e radiomici (inclusi i dati derivanti dalle tecniche di imaging) ottenuti da modelli animali preclinici, da cellule umane in colture tridimensionali (organoidi, *organ-on-a-chip*), e da soggetti fragili con malattie tipiche dell'invecchiamento, anche adottando e raffinando tecnologie minimamente invasive (biopsia liquida, biobanking);

ii) nuovi sistemi e nuovi dispositivi (inclusi i nanovettori) per la somministrazione di farmaci per la messa a punto di medicine personalizzate;

B. Identificare nuovi marcatori e nuovi bersagli rappresentativi dei meccanismi fisiopatologici alla base delle manifestazioni eterogenee dell'invecchiamento nel sistema ematopoietico, cardiovascolare e cerebrale. Questo obiettivo va perseguito adottando un approccio globale di "*system biology*" (e di "*system pharmacology*"), integrando, e successivamente validando negli opportuni modelli sperimentali, i dati ottenuti come descritto in A. Questo approccio permetterà di *profilare sottogruppi di manifestazioni cliniche* (sintomi, stati di malattia, disabilità, variazioni della biochimica clinica) associati a diverse evoluzioni patologiche, ponendo così le basi per nuovi interventi.

C. Identificare e validare nuove molecole e/o nuovi approcci biotecnologici utili a risolvere lo stato infiammatorio, sia attraverso attività di *screening (phenotype-, target-based screening)* di librerie di molecole già validate per la sicurezza clinica, sia attraverso l'ottimizzazione razionale di candidati già esistenti con approcci di chimica medicinale.

Valenza del progetto a livello nazionale e internazionale: Il progetto permetterà di individuare nuovi marcatori diagnostici e prognostici di malattia cronica e nuovi approcci terapeutici e preventivi per i soggetti fragili in un'area di ricerca di straordinaria importanza come quella della longevità umana. Permetterà inoltre di stabilire la propensione individuale a sviluppare con l'età malattie legate allo stato infiammatorio, definendo diversi profili di suscettibilità nella popolazione, e permettendo un confronto con gli altri Paesi a sostegno e garanzia della promozione dell'invecchiamento sano e attivo di tutte le componenti della popolazione.

Rimango in attesa di un Vostro gentile riscontro e ringrazio per l'attenzione.

Saluti cordiali,

Maria Pia Abbracchio
Professore ordinario di farmacologia
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti 9, 20133 Milano
mariapia.abbracchio@unimi.it