

## L'intervista

# La sclerosi multipla a Novara: un modello di integrazione tra cure e ricerca

Nonostante i numerosi sforzi economici e della comunità scientifica finalizzati a chiarire le basi patogenetiche delle malattie autoimmuni, l'effettivo impatto dei risultati ottenuti sul miglioramento del *management* clinico per questi pazienti è ancora insufficiente. Le cause sono molteplici, in gran parte tipiche delle malattie complesse, sebbene quelle autoimmuni presentino alcune ulteriori problematiche. In particolare:

- le malattie autoimmuni sono trattate in modo settoriale da numerose e diverse specialità cliniche. La scarsa integrazione delle specifiche conoscenze impatta negativamente il *management* di pazienti che spesso sviluppano più malattie autoimmuni - un fenomeno definito comorbidità.
- L'efficace classificazione dei pazienti all'interno di categorie omogenee è ulteriormente migliorabile. Questa "stratificazione" è di fondamentale importanza nel *management* clinico di pazienti che tipicamente mostrano, anche nel caso di una singola malattia, un'ampia varietà di quadri cli-

nici e risposte alle terapie.

- La caratterizzazione dei fattori ambientali/alimentari che influenzano l'insorgenza e la progressione delle malattie autoimmuni è scarsa, soprattutto se confrontata ad altre diffuse patologie quali quelle oncologiche e cardiocircolatorie.

Rispetto a queste, però, l'impatto positivo che si potrebbe avere sull'evoluzione della malattia è significativamente maggiore, come dimostrano i casi di alcune malattie autoimmuni (es. dieta priva di glutine nella celiachia) ed allergiche (es. vaccinazione tollerogena ai pollini stagionali). Per altre patologie complesse, come il cancro, il ricorso a strategie che combinano la forza analitica delle piattaforme tecnologiche di tipo "omico" con dati clinici e sperimentali, sta producendo un significativo impatto traslazionale delle ricerche condotte negli ultimi anni.

Negli ultimi anni l'Università del Piemonte Orientale (UPO) ha voluto attribuire alla ricerca sulle malattie autoimmuni un ruolo prioritario. Nel 2002 è stato istituito a Novara il Centro di

Ricerca Interdisciplinare sulle Malattie Autoimmuni (IRCAD, *Interdisciplinary Research Center of Autoimmune Diseases*). Da subito il Centro si è caratterizzato per lo sviluppo di progetti di ricerca traslazionali, volti a valorizzare le competenze sinergiche dei ricercatori dei laboratori e dei clinici dell'Ospedale Maggiore. Tale modello, definito dagli Autori anglosassoni *from bench to bedside*, ha trovato particolare sviluppo nell'ambito della sclerosi multipla dove l'attività di IRCAD ha raggiunto risultati ragguardevoli: sono state prodotte numerose ed importanti pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali quali *Brain, Neurology, Nature Genetics*, grazie anche a finanziamenti provenienti da fondazioni nazionali ed europee. L'esperienza positiva di IRCAD ha incoraggiato l'Ateneo ad avviare un progetto per la realizzazione a Novara di un polo di eccellenza nella ricerca traslazionale sulle malattie autoimmuni (CAAD), ospitato nella neocostruzione IPAZIA, inaugurata nel 2016. Ad aprile 2018 il Comune di Novara ha dato in conces-

sione IPAZIA all'UPO per l'inse-  
diamento del CAAD, che ora si  
avvia ad una completa opera-  
tività. Il centro di ricerca occupa  
una vasta porzione (circa 2000  
mq) di un edificio di costruzio-  
ne nel quartiere di Sant'Agabio  
(Centro IPAZIA). Obiettivi a breve  
e medio termine di CAAD sono:

- Sostenere e incrementare la qualità della ricerca dell'Ateneo
- Favorire il trasferimento tecnologico e la traslationalità delle ricerche di laboratorio
- Fornire strumenti e servizi che contribuiscano a migliorare il *management* clinico dei pazienti.

In linea con questi obiettivi, il progetto prevede come *core initiative* la realizzazione di una Infrastruttura di Ricerca (IR) che fornisca le basi logistiche e strumentali per attrarre e aggregare presso il Centro le attività funzionali allo scopo, quindi sia attività di ricerca accademica

sia sanitaria ed industriale.

La IR sarà costituita da un corpo di piattaforme tecnologiche e facilities che, oltre a sostenere le attività di ricerca, saranno in grado di fornire servizi altamente qualificati e supporto all'innovazione per la società e le imprese del territorio. Gli elementi chiave della IR saranno:

#### • Piattaforme "omiche"

Queste saranno dotate di personale specializzato e di tecnologie avanzate funzionali al processamento e alla caratterizzazione molecolare di campioni biologici e di modelli cellulari e animali di patologie umane, ma anche di altra natura e il cui studio possa giovare di approcci "omici". Gli ambiti in cui queste piattaforme opereranno sono quelli della: genomica, trascrittomica, epigenomica, metagenomica, proteomica e metabolomica.

#### • Piattaforma informatica

Questa sarà costituita da ricercatori e tecnici che si occuperanno anche del *management* e dell'analisi dei dati "omici" e della gestione integrata di questi con i dati clinici, sia per finalità di ricerca che di servizio per conto terzi.

#### • Biobanca

Questa sarà una struttura destinata alla raccolta e conservazione di materiale biologico di origine umana. Il materiale, proveniente sia dalla struttura sanitaria del Centro che da altre regionali e nazionali, sarà processato in accordo con le Leggi vigenti e secondo i principi di *best practice* indicati da organizzazioni internazionali (NIH, BBMRI). Considerando che, ad oggi, non esistono biobanche per malattie autoimmuni nella rete italiana BBMRI né nella rete europea BBMRI-ERIC (*Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium*), quella del Centro potrà essere un *unicum* con ovvi risvolti positivi sia per le opportunità progettuali, sia per la sperimentazione clinica.

#### • Animal facility

Questa sarà destinata al mantenimento e studio di modelli animali in condizioni sanitarie e ambientali controllate (Stabulario SPF - *Specific Pathogen Free*). Includerà laboratori di fisiologia, comportamento e *imaging in vivo*. Considerando il ruolo determinante svolto dai fattori ambientali/alimentari nell'insorgenza e progressione delle malattie autoimmuni, e



in particolare il ruolo svolto dal microbiota, la disponibilità di una tale *facility* risulterà strategica non solo per la ricerca di base ma anche preclinica, notoriamente di grande interesse industriale.

• **Facilities di imaging e molecular interactions**

Queste saranno dotate di personale specializzato e strumentazione adeguata a caratterizzare in dettaglio sia le strutture e le funzioni cellulari (es. microscopia confocale e *cell-sorting*), sia le interazioni tra cellule o molecole (es. DEParray e SPR).

• **Laboratori di ricerca**

Questi saranno laboratori di ricerca in cui docenti, ricercatori e studenti svilupperanno i progetti nelle tre aree strategiche individuate dal CTS del Centro (Autoimmunità, Immunità mucosale e microbiota, Allergia). La contiguità dei laboratori di ricerca con quelli delle imprese incubate e con la struttura sanitaria favorirà lo sviluppo di ricerca traslazionale.

A completamento della IR, il progetto prevede l'allestimento di due ulteriori strutture:

• **Struttura sanitaria**

Questa sarà realizzata decentralizzando presso il Centro ambulatori di Reumatologia e Allergologia dell'AOU Maggiore della Carità di Novara, in prima istanza, e successivamente altri ambulatori (es.: Celiachia e intolleranze alimentari, Sclerosi Multipla). Il personale infermieristico e medico sarà in carico alla AOU. Le attività principali della struttura saranno quelle di svolgere l'attività clinica cor-

rente (visite, *medical recording*, *counseling*, prelievi e diagnosi); gestire gli aspetti regolamentari (consenso informato) e procedurali (campionamento) necessari per la raccolta e il trasferimento dei materiali clinici e biologici; o validare e traslare a livello clinico i risultati della ricerca.

• **Incubatore di impresa**

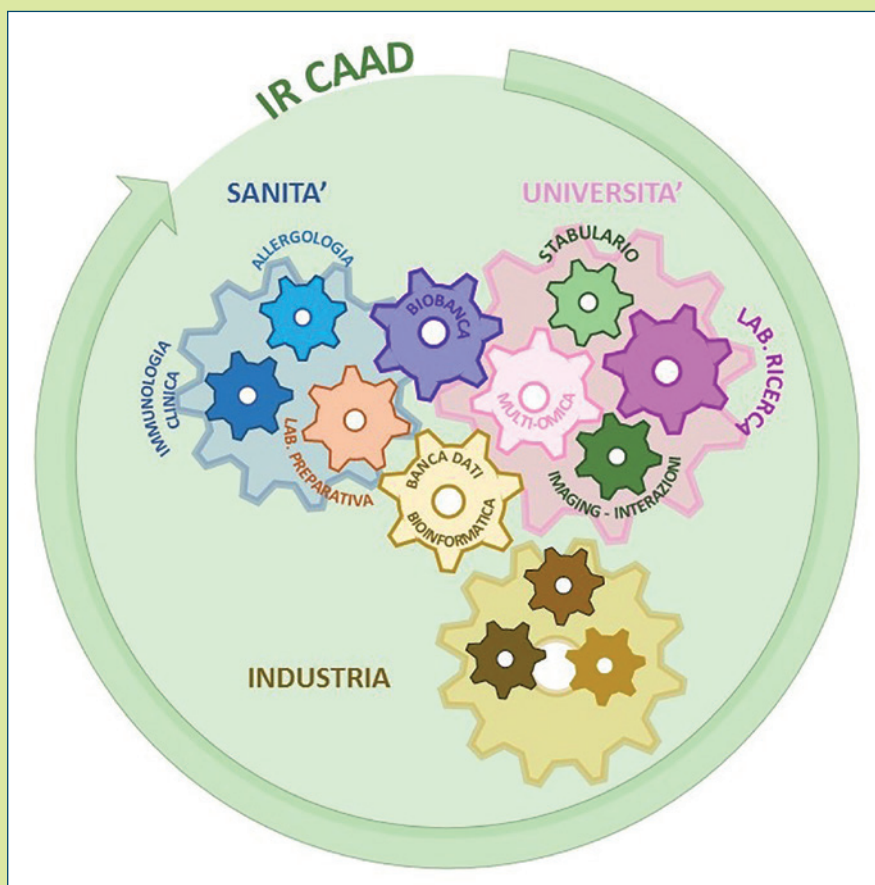
L'Ateneo intende candidarsi quale soggetto concessionario dei locali siti al primo piano dell'edificio IPAZIA per svolgere attività di incubazione di impresa. *Spin-off*, *start-up* e/o unità R&D di Aziende affermate, saranno incubate per lo sviluppo di selezionati progetti industriali. A regime, il Centro offrirà a qualificati partner nazionali e internazionali, conoscenze, materiale

biologico, tecnologie e servizi a elevato impatto scientifico e socio-economico. Sarà ad accesso aperto, e potrà supportare la competitività delle iniziative progettuali e fornire servizi qualificati ad enti di ricerca, strutture sanitarie ed imprese.

L'integrazione con l'incubatore di impresa e con il Sistema Sanitario Regionale (SSR) e la futura Città della Salute, oltre a favorire le attività di ricerca applicata e di trasferimento tecnologico, consentirà di implementare forme di diagnostica avanzata per lo sviluppo di una medicina di precisione e personalizzata.

Tra i progetti collaborativi attualmente in corso meritano particolare risalto:

- *Multiple manifestations of genetic and non-genetic factors*



*in Multiple Sclerosis disentangled with a multi-omics approach to accelerate personalised medicine.* – *MultipleMS*. Progetto finanziato da EU-Horizon 2020, coordinato dalla Prof.ssa Sandra D'Alfonso.

- *The influence of dopaminergic receptors gene variations on CD4+ regulatory T (TREG) and T effector (TEFF) cells: relevance for MS progression and response to immunomodulatory treatment.* Progetto in collaborazione con l'Università dell'Insubria e proposto alla *National Multiple Sclerosis Society*.
- *Multi-omics signature of multiple sclerosis: implications on precise diagnosis and disease progression.* Progetto proposto alla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) ■

### Selezione di pubblicazioni con contributo IRCAD in ambito Sclerosi Multipla

- Clemente N, Comi C, Raineri D, et al. Role of Anti-Osteopontin Antibodies in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front Immunol.* 2017;8:321.
- Dianzani C, Bellavista E, Liepe J, et al. Extracellular proteasome-osteopontin circuit regulates cell migration with implications in multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2017;7:43718.
- Crespi I, Sulas MG, Mora R, Naldi P, Vecchio D, Comi C, Cantello R, Bellomo G. Combined use of Kappa Free Light Chain Index and Isoelectrofocusing of Cerebro-Spinal Fluid in Diagnosing Multiple Sclerosis: Performances and Costs. *Clin Lab* 2017; 63(3):551-559.
- Steri M, Orrù V, Idda ML, et al. Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1615-1626.
- Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2015;47(10):1107-1113.
- Cappellano G, Woldetsadik AD, Orilieri E, et al. Subcutaneous inverse vaccination with PLGA particles loaded with a MOG peptide and IL-10 decreases the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Vaccine.* 2014;32(43):5681-9.

Leggi il QR Code dal tuo dispositivo per visualizzare l'intervista al

Prof.

**Cristoforo Comi**

Prof.ssa

**Annalisa Chiocchetti**

Dott.ssa

**Domizia Vecchio**

