



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2024 Contributo percepito € 1.292.658,27

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO SPA, I.R.C.C.S

Num. Prog.	Titolo del programma e dei progetti	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Programma CONNECT-CV, articolato nei seguenti progetti di ricerca: 1.GENE-CV – Medicina cardiovascolare di precisione e cardiogenetica 2.META-CV – Cardiometabolismo e meccanismi di malattia 3.REGEN-CV – Terapie avanzate 4.ONCOHEART – Cardio-oncologia 5.PREDICT-CV – Learning Cardiovascular Health System e cardiologia predittiva	1.292.658,27	1.292.658,27	01/01/2027	31/12/2029

Data

Il Legale Rappresentante
Ing. Mauro Melis
C.F. MLSMRA55B09A271T

Il Direttore Scientifico
Prof. Giulio Pompilio
C.F. PMPGLI64R01F205I

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

Il Legale Rappresentante
Ing. Mauro Melis
C.F. MLSMRA55B09A271T

Assegnazione Risorse 5xMille Campagna 2024

CONTRIBUTO PERCEPITO: 1.292.658,27

Proposta di assegnazione:

Programma: CONNECT-CV

Sintesi del Programma

CONNECT-CV è un programma triennale di ricerca traslazionale dell'IRCCS Centro Cardiologico Monzino, di seguito anche CCM, finalizzato a integrare in un unico ecosistema le attività cliniche, sperimentali e computazionali dedicate allo studio e alla cura delle malattie cardiovascolari. Il programma si fonda su un paradigma traslazionale bidirezionale *bedside-to-bench* e *bench-to-bedside*, nel quale i bisogni clinici orientano lo studio dei meccanismi di malattia e le conoscenze generate in ambito sperimentale vengono trasferite alla pratica clinica attraverso lo sviluppo e la validazione di biomarcatori, algoritmi di medicina di precisione e nuove strategie terapeutiche. L'obiettivo è di trasferire rapidamente i risultati della ricerca alla pratica clinica, promuovendo la medicina di precisione e generando un impatto concreto sulla salute dei pazienti e sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale.

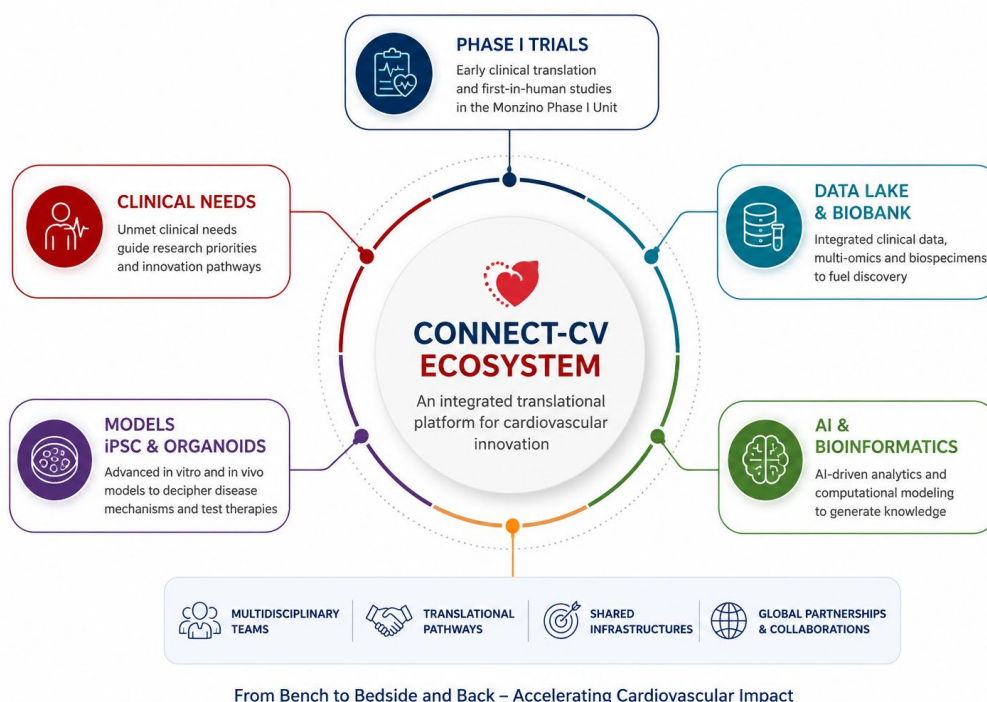


Figura 1. Ecosistema CONNECT-CV: integrazione tra bisogni clinici, piattaforme tecnologiche e sperimentazione traslazionale.

Il programma è articolato in cinque progetti di ricerca, supportati da piattaforme tecnologiche e metodologiche condivise che ne favoriscono l'integrazione lungo l'intero percorso traslazionale:

1. **GENE-CV – Medicina cardiovascolare di precisione e cardiogenetica:** integrazione di genomica, *polygenic risk score* (PRS), fenotipizzazione integrata, imaging quantitativo e intelligenza artificiale (IA) per una diagnosi sempre più precoce e una stratificazione personalizzata del rischio.
2. **META-CV – Cardiometabolismo e meccanismi di malattia:** studio dei meccanismi molecolari alla base delle patologie cardiovascolari, con particolare attenzione a immunometabolismo, fibrosi, insufficienza cardiaca e medicina dei sistemi.
3. **REGEN-CV – Terapie avanzate:** sviluppo e validazione di nuove strategie terapeutiche basate su terapie cellulari, editing genomico ed epigenetico, RNA terapeutici e nanoparticelle.
4. **ONCOHEART – Cardio-oncologia:** identificazione di biomarcatori, sviluppo di strumenti di imaging precoce e definizione di strategie di prevenzione della cardiotossicità.
5. **PREDICT-CV – Learning Cardiovascular Health System e cardiologia predittiva:** sviluppo di modelli di medicina cardiovascolare predittiva basati sull'integrazione di dati clinici, imaging, informazioni biologiche e strumenti di intelligenza artificiale per il supporto alla ricerca traslazionale, ai processi decisionali clinici e al miglioramento dei percorsi assistenziali.

I progetti condividono cinque piattaforme trasversali (Clinical Data Core, AI & Bioinformatics Core, Advanced Imaging Core, Experimental Modeling Core e Translational Trial Core), che riuniscono le principali infrastrutture del CCM: data lake con intelligenza artificiale integrata, biobanca, imaging avanzato, piattaforme multi-omiche, modelli iPSC, organoidi, modelli animali e Unità di Fase I.

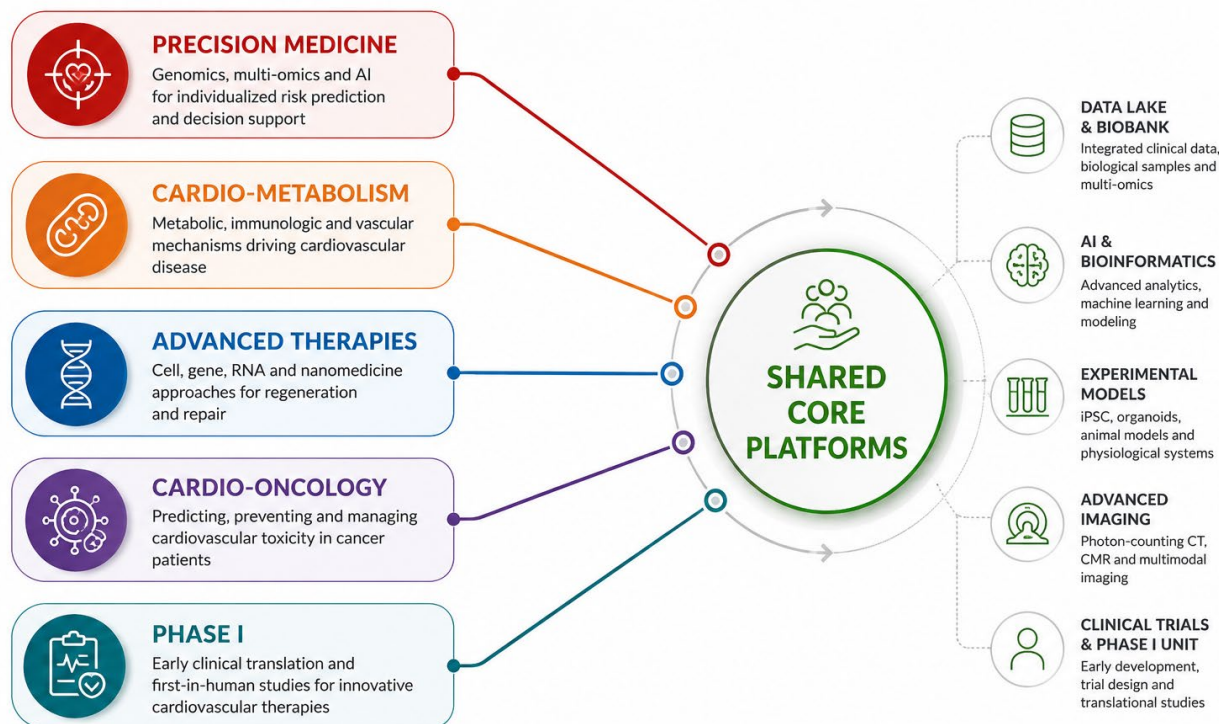


Figura 2. I cinque progetti convergono sulle piattaforme trasversali condivise.

Queste infrastrutture sostengono un modello traslazionale integrato che, a partire dai bisogni clinici e dalla fenotipizzazione dei pazienti, combina dati clinici, imaging quantitativo, campioni biologici, informazioni multi-omiche e modelli sperimentali per identificare i meccanismi di malattia, validarli in fase preclinica, sviluppare biomarcatori e nuovi target terapeutici e valutarne l'applicazione attraverso studi proof-of-concept e sperimentazioni di Fase I. In questo modo si realizza un continuum dalla ricerca di base alla validazione preclinica, fino alla sperimentazione clinica precoce e al trasferimento delle innovazioni nella pratica clinica.

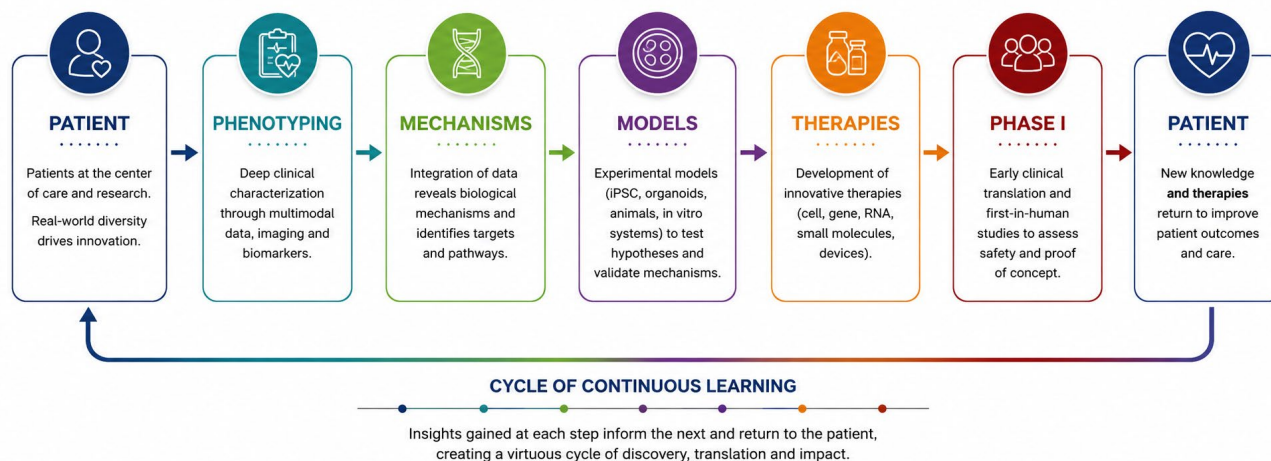


Figura 3. Ciclo continuo bedside-to-bench e bench-to-bedside.

Roadmap

Anno 1: consolidamento delle coorti cliniche e delle linee di ricerca, armonizzazione del data lake, sviluppo delle pipeline di intelligenza artificiale e attivazione delle piattaforme trasversali.

Anno 2: identificazione e validazione di biomarcatori e target terapeutici, sviluppo di studi *proof-of-concept* preclinici e preparazione delle attività regolatorie.

Anno 3: avvio di studi *first-in-human* e di Fase I, trasferimento tecnologico, valorizzazione dei risultati della ricerca mediante tutela della proprietà intellettuale ed espansione delle collaborazioni e dei finanziamenti competitivi.

Governance e indicatori di risultato

Il programma sarà coordinato da uno Steering Committee multidisciplinare, con il supporto di un International Scientific Advisory Board e di un Patient Advisory Board. Il monitoraggio dell'avanzamento sarà basato su indicatori di processo e di risultato, comprendenti il consolidamento di nuove coorti prospettiche, l'integrazione del data lake con la biobanca, la validazione di modelli di intelligenza artificiale, lo sviluppo di nuove linee cellulari iPSC e organoidi, la realizzazione di studi *proof-of-concept*, l'avvio di studi di Fase I, la produzione scientifica, la tutela della proprietà intellettuale e la capacità di attrarre finanziamenti competitivi.

Sinossi dei progetti

1. Progetto GENE-CV

Medicina di precisione genomica e digitale per le malattie cardiovascolari ereditarie e complesse

Obiettivo

Sviluppare una piattaforma di medicina di precisione che integri genomica, imaging quantitativo, dati clinici, biomarcatori e intelligenza artificiale per definire modelli predittivi personalizzati e identificare nuovi bersagli terapeutici nelle cardiomiopatie ereditarie e nelle malattie cardiovascolari complesse, con particolare riferimento alla cardiopatia ischemica a rischio intermedio e alle cardiomiopatie a base genetica.

Approccio scientifico

Il progetto integra sequenziamento genomico esteso, *long-read sequencing*, *polygenic risk score*, trascrittomica, proteomica, imaging RM e TAC photon-counting e dati longitudinali del Data Lake per identificare firme molecolari e radiogenomiche associate alla progressione della malattia. Le varianti e i pathway identificati saranno validati mediante modelli sperimentali basati su cardiomiociti derivati da iPSC, editing CRISPR, cardioidi, organoidi, modelli murini knock-in e tecniche avanzate di imaging e trascrittomica. I risultati saranno utilizzati per sviluppare piattaforme di radiogenomica, algoritmi di Explainable AI, Digital Twin cardiovascolare e strumenti di supporto alle decisioni cliniche.

Traduzione clinica

I modelli predittivi e gli strumenti sviluppati saranno valutati mediante uno studio prospettico multicentrico su pazienti del CCM, con successiva integrazione nel percorso clinico e nella futura Unità di Fase I, a supporto di programmi di medicina di precisione e screening familiare.

Deliverable

- 2 nuovi biomarcatori;
- 3 algoritmi predittivi validati;
- 1 brevetto;
- 1 studio prospettico;
- integrazione nei PDTA.

2. Progetto META-CV

Identificazione dei meccanismi metabolici e immunitari delle malattie cardiovascolari

Obiettivo

Comprendere come il rimodellamento metabolico, in particolare glicemico e lipidico, l'immunità innata e adattativa e la disfunzione vascolare contribuiscano allo sviluppo e alla progressione delle principali malattie cardiovascolari, identificando nuove firme biologiche e bersagli terapeutici per una medicina cardiovascolare personalizzata.

Approccio scientifico

Il progetto si basa sullo studio delle malattie cardiovascolari associate a diabete, obesità, sindrome metabolica, insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF) e malattia renale cronica. Attraverso l'integrazione di metabolomica e lipidomica ad alta risoluzione, *single-cell* e *spatial transcriptomics*, proteomica quantitativa, immunofenotipizzazione avanzata, imaging quantitativo cardiovascolare, dati longitudinali del Data Lake e monitoraggio digitale dei fattori ambientali e comportamentali, il progetto mira a identificare nuove firme molecolari e cellulari associate alla progressione dello scompenso cardiaco, dell'aterosclerosi e delle cardiomiopatie metaboliche. I risultati saranno validati mediante organoidi cardiaci e vascolari, modelli *heart-on-chip*, modelli murini di HFpEF, obesità e diabete e tecnologie CRISPR, con lo sviluppo di pannelli multimarker, modelli di intelligenza artificiale per la stratificazione del rischio e algoritmi di integrazione multi-omica.

Traduzione clinica

I biomarcatori e i modelli predittivi sviluppati saranno validati in coorti prospettiche del Centro Cardiologico Monzino e utilizzati per l'identificazione precoce dei pazienti ad alto rischio, la selezione dei candidati a nuove terapie cardiometaboliche e il supporto a studi clinici di medicina personalizzata, con l'obiettivo di realizzare un programma integrato di medicina cardiovascolare di precisione per i pazienti con insufficienza cardiaca e sindrome cardiometabolica.

Deliverable

- nuovi biomarcatori cardiometabolici;
- modelli predittivi multimodali;
- almeno due target terapeutici validati;
- trial *proof-of-concept*;
- almeno un brevetto.

3. Progetto REGEN-CV

Medicina rigenerativa e terapie geniche per le malattie cardiovascolari avanzate

Obiettivo

Sviluppare nuove strategie di terapia avanzata (ATMP) per le principali malattie cardiovascolari, accompagnando l'intero percorso dalla identificazione di nuovi bersagli biologici alla sperimentazione clinica precoce di terapie cellulari, geniche e basate su RNA.

Approccio scientifico

Il progetto mira allo sviluppo di approcci terapeutici innovativi per lo scompenso cardiaco avanzato, le cardiomiopatie ereditarie e l'ischemia refrattaria, condizioni per le quali le opzioni terapeutiche attualmente disponibili risultano ancora limitate. Attraverso l'integrazione di genomica funzionale, *single-cell multiomics*, *spatial transcriptomics*, biologia dei sistemi, intelligenza artificiale per la *target discovery* e modelli transgenici, saranno identificati nuovi bersagli terapeutici. Le strategie candidate saranno sviluppate e validate mediante cardiomiociti derivati da iPSC, cardioidi tridimensionali, biomateriali intelligenti e modelli murini, valutandone efficacia, biodistribuzione, farmacocinetica, sicurezza e immunogenicità. Il progetto prevederà inoltre lo sviluppo di terapie cellulari di nuova generazione, RNA terapeutici, nanoparticelle cardiotrope, tecnologie di editing genomico ed epigenetico e piattaforme GMP per la produzione cellulare.

Traduzione clinica

Le strategie terapeutiche sviluppate saranno trasferite alla nuova Unità cardiovascolare di Fase I mediante la predisposizione della documentazione regolatoria, lo sviluppo di biomarcatori farmacodinamici e l'avvio di studi *first-in-human*, con l'obiettivo di favorire la sperimentazione clinica precoce di approcci di medicina rigenerativa.

Deliverable

- due piattaforme terapeutiche validate;
- almeno due brevetti;

- un dossier regolatorio;
- primo studio *first-in-human*;
- partnership industriali.

4. Progetto ONCOHEART

Cardio-oncologia di precisione e resilienza cardiovascolare

Obiettivo

Ridefinire l'approccio alla cardio-oncologia attraverso l'identificazione precoce della suscettibilità individuale alla cardiotossicità e lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche personalizzate, con particolare riferimento ai nuovi farmaci biologici, inclusi immunoterapia e CAR-T.

Approccio scientifico

Il progetto è dedicato allo studio dei meccanismi biologici alla base della cardiotossicità associata ai trattamenti oncologici e dei determinanti della resilienza cardiovascolare. Attraverso l'integrazione di modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo*, imaging quantitativo, biomarcatori circolanti, genomica, proteomica, metabolomica, intelligenza artificiale e tecnologie di monitoraggio remoto saranno identificati nuovi biomarcatori e meccanismi di rischio e protezione cardiovascolare. I risultati saranno validati mediante modelli derivati da iPSC, cardioidi, organoidi vascolari, *heart slices*, modelli di esposizione a farmaci oncologici e modelli animali, con lo sviluppo di algoritmi predittivi, pannelli di biomarcatori, piattaforme di monitoraggio remoto e sistemi di imaging automatizzato.

Traduzione clinica

I biomarcatori e gli strumenti sviluppati saranno validati prospetticamente nei pazienti oncologici trattati presso il CCM e gli istituti oncologici partner, a supporto di studi finalizzati alla prevenzione della cardiotossicità e alla definizione di percorsi di cardio-oncologia di precisione.

Deliverable

- identificazione di nuovi meccanismi cardio-oncologici di rischio e protezione;
- score di rischio individuale;
- biomarcatori validati;
- algoritmo predittivo basato su intelligenza artificiale.

5. Progetto PREDICT-CV

Learning Health System per le malattie cardiovascolari e cardiologia predittiva

Obiettivo

Sviluppare un modello di **Learning Cardiovascular Health System** capace di integrare in modo continuo dati clinici, imaging, informazioni biologiche e dati digitali per supportare la medicina cardiovascolare predittiva, la ricerca clinica e il miglioramento dei percorsi assistenziali.

Approccio scientifico

Il progetto utilizza le piattaforme digitali e le infrastrutture condivise del programma per integrare dati del Data Lake istituzionale, biobanca, dati omici, imaging quantitativo, dispositivi indossabili

(*wearable devices*), *Patient Reported Outcome Measures* (PROMs), *foundation models* e *Large Language Models* applicati ai dati clinici. Attraverso lo sviluppo e la validazione di modelli di intelligenza artificiale multimodale, sistemi di **Clinical Decision Support**, **Digital Twin** cardiovascolari e piattaforme federate, il programma svilupperà strumenti predittivi valutati in coorti prospettiche, studi osservazionali, simulazioni digitali e trial adattativi, verificandone robustezza, generalizzabilità ed *explainability*.

Traduzione clinica

Gli algoritmi sviluppati saranno progressivamente integrati nei percorsi clinici per il supporto alle decisioni, la selezione dei pazienti, la conduzione di *adaptive clinical trials* e lo sviluppo di strategie di medicina predittiva e di prevenzione, contribuendo alla realizzazione di un Learning Health System cardiovascolare basato sull'integrazione continua tra assistenza e ricerca.

Deliverable

- Digital Twin cardiovascolare;
- almeno tre algoritmi di intelligenza artificiale certificabili;
- piattaforma di Clinical Decision Support;
- adaptive trial platform;
- integrazione di strumenti di intelligenza artificiale nei percorsi clinici.

Conclusioni

CONNECT-CV è un programma di ricerca traslazionale che riunisce competenze cliniche, sperimentali e computazionali in un modello unitario per l'innovazione della ricerca cardiovascolare. Basato su piattaforme tecnologiche e metodologiche condivise, valorizza le infrastrutture del Centro Cardiologico Monzino IRCCS e favorisce la convergenza di dati clinici, imaging, biobanca, tecnologie multi-omiche, modelli sperimentali e sperimentazione clinica precoce. Questo approccio sostiene l'identificazione e la validazione di biomarcatori, modelli predittivi e nuove strategie terapeutiche, favorendone il trasferimento alla pratica clinica. Nel suo insieme, CONNECT-CV mira a rafforzare la capacità di generare conoscenze scientifiche e di tradurle in strumenti e percorsi innovativi per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle malattie cardiovascolari.

La durata del programma è prevista di **36 mesi**.

Il preventivo dei costi del programma è di seguito dettagliato:

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 per mille 2024
Personale di ricerca	775.594,96	775.594,96
Apparecchiature	0,00	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	180.000,00	180.000,00
Spese di organizzazione	0,00	0,00
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	129.265,82	129.265,82
Altro <i>(Sperimentazione clinica/Fase I, trasferimento tecnologico e costi gestione stabulario)</i>	207.797,49	207.797,49
TOTALE	1.292.658,27	1.292.658,27

Milano, 23/07/2026

Il Rappresentante Legale
Ing. Mauro Melis

C.F. MLSMRA55B09A271T

Il Direttore Scientifico
Prof. Giulio Pompilio

CF. PMPGLI64R01F205I