

Lugano, 20 aprile 2021

RAPPORTO DI ATTIVITÀ

ANNO 2020

1. Introduzione

Il presente documento descrive l'attività che FCRE ha sviluppato nel 2020. Come si evince dai prossimi paragrafi FCRE non ha ampliato l'attività di ricerca finanziando nuovi gruppi o progetti ma si è preoccupata di consolidare l'attività iniziata negli anni precedenti.

I gruppi di ricerca CCT-FCRE hanno condotto diversi progetti che vediamo in seguito per ciascuna area di ricerca.

2. Consiglio di Fondazione

Il Consiglio di Fondazione attivo dal 2020 è composto dai seguenti membri:

Mauro Dell'Ambrogio, Presidente, **Massimo Manserra**, Vicepresidente.

Membri: Cecilia Aquila, Marco Chiesa, Stefanos Demertzis, Boas Erez, Marisa Dévaud Jaconi

3. Gruppi di ricerche

3.1. Cardiovascular Engineering (CVE)

3.1.1. Project descriptions

Il gruppo di Cardiovascular Engineering (CVE) mira ad applicare metodi di ingegneria per migliorare le tecniche e i dispositivi utilizzati nella chirurgia cardiaca. Per garantire questa

multidisciplinarietà, è guidato dal capo della chirurgia cardiaca, prof. Stefanos Demertzis e d' un ingegnere biomedico, PD Dr. Stijn Vandenberghe. Entrambi sono anche docenti dell'Università della Svizzera Italiana (USI), attraverso la quale il gruppo di ricerca ha accolto nel 2020 tesisti e stagisti del programma di Master in Medicina. Oltre a un focus di ricerca sulla protezione del cervello durante la chirurgia cardiaca, offre anche supporto ad altri ricercatori che vogliono raccogliere la forza della combinazione di ingegneria e medicina.

3.1.2. Valutazione e prevenzione del rischio di emboli d'aria

Micro bolle d'aria possono formarsi nel sangue durante un intervento chirurgico o dalla macchina cuore-polmone. Per valutare il loro rischio ed elaborare potenziali metodi di prevenzione, le misurazioni vengono eseguite in modelli idraulici dell'aorta e anche durante la chirurgia. Sono state tratte le prime conclusioni sulle azioni che possono ridurre questo rischio. Un dispositivo è in fase di prototipazione per creare un ambiente sicuro e privo di aria nel torace del paziente, in modo che non si possano formare bolle d'aria. Il suo funzionamento viene convalidato in un'ampia gamma di condizioni in modelli di diversi tipi di chirurgia.

Collaboratori: Singjeli G. / Magnin C. / Putthetu M. / Bauer S. / perfusionisti CCT / Gallo M. / Theologou T.

3.1.3. Ricerca sugli emboli solidi

Le tecniche applicate agli emboli aerei possono in un certo senso essere applicate anche ai detriti di tessuto e ai coaguli di sangue che possono entrare nel flusso sanguigno. Si stanno sviluppando metodi per simulare il viaggio di tali particelle, per ottenere un modello affidabili per testare le tecniche di prevenzione

Collaboratori: Benci Z.

3.1.4. Supporto ingegneristico

Sono stati sviluppati modelli specifici e nuove tecniche di misurazione per testare nuovi metodi inventati dai nostri collaboratori per rimuovere un coagulo di sangue da un'arteria coronaria e fissare un aneurisma aortico tramite un catetere, rispettivamente.

Collaboratori: Ferrari E. / Quagliana A. / Valgimigli M.

3.2. Laboratory for Cardiovascular Theranostics (LCT)

3.2.1. Project descriptions

3.2.1.1. Vescicole Extracellulari & Esosomi

Approccio diagnostico: Durante l'ultimo anno il laboratorio LCT ha portato a termine una serie di studi volti a valutare il potenziale diagnostico del profilo proteico di superficie delle vescicole extracellulari (EV) derivate da fluidi biologici (plasma -siero -liquido cerebrospinale). La rivista ufficiale della società internazionale "Heart and Lung Transplantation" ha recentemente pubblicato il nostro lavoro di ricerca in cui sono state valutate le EV circolanti come biomarcatori nel rigetto cardiaco acuto in seguito a trapianto di cuore. Lo studio ha caratterizzato diversi tipi di rigetto e trovato una correlazione tra la gravità del rigetto e il livello di espressione di marcatori specifici nelle EV (Castellani et al., 2020). Sempre in ambito cardiovascolare, recentemente, abbiamo valutato la composizione lipidica delle EV circolanti e il loro potenziale diagnostico dopo ischemia miocardica (Burrello et al., 2020).

Il test diagnostico basato sul profilo proteico delle EV, sviluppato e standardizzato nel laboratorio LCT, è stato applicato e testato in malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson (PD). Sfruttando la collaborazione con il laboratorio di Neuroscienze presso il Neurocentro della Svizzera italiana, è stato costruito un algoritmo basato su pool distintivi di marker di superficie di EV relativi a cellule infiammatorie e immunitarie, in grado di stratificare i pazienti, secondo la diagnosi clinica di PD (Vacchi et al., 2020).

Il test diagnostico basato sul profilo proteico delle EV, sviluppato e standardizzato nel laboratorio LCT, è stato applicato e testato in malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson (PD). Sfruttando la collaborazione con il laboratorio di Neuroscienze presso il Neurocentro della Svizzera italiana, è stato costruito un algoritmo basato su pool distintivi di marker di superficie di EV relativi a cellule infiammatorie e immunitarie, in grado di stratificare i pazienti, secondo la diagnosi clinica di PD (Vacchi et al., 2020).

Approccio terapeutico: Il laboratorio ha fatto importanti progressi nel campo della ricerca volta a studiare il ruolo delle EV circolanti derivanti dal processo infiammatorio susseguente ad un evento ischemico acuto del miocardio. EV infiammatorie secrete da macrofagi polarizzati e che trasportano "allarmine" come IL-1 β , IL-1 α e Rantes verso un fenotipo infiammatorio hanno effetti citotossici diretti sulle cellule cardiache. LCT ha pubblicato un lavoro la riduzione del numero di EV circolanti in seguito ad infarto migliora la funzionalità cardiaca in vivo (Biemmi et al., 2020). Si sta attualmente testando un farmaco approvato da FDA come agente inibitore del rilascio delle EV in seguito ad infarto.

3.2.2. Ruolo della senescenza/aging nelle malattie cardiovascolari

Modello in vitro di senescenza in cardiomiociti umani: LCT è attivo nello studiare il ruolo della senescenza nelle patologie cardiovascolari. In particolare è stato sviluppato un modello in vitro di senescenza prematura in cardiomiociti (cellule funzionali cardiache) umani usando la tecnologia delle "Induced Pluripotent Stem Cells" (iPS). La piattaforma unica nel suo genere per lo studio di meccanismi cellulari e per lo screening di nuovi medicamenti è stata completata e validata e i risultati

sono attualmente in revisione in una rivista scientifica internazionale. Il modello sviluppato sarà alla base di un importante studio volto a valutare la suscettibilità dei cardiomiociti senescenti al SARS-CoV-2. I dati preliminari prodotti in tal ambito hanno già avuto una notevole risonanza scientifica e sono stati presentati al congresso della Società americana di Cardiologia (American Heart Association-Late-Breaking Basic Science).

3.2.3. Laboratory members

Lucio Barile (Principal Investigator), Edoardo Lazzarini (Post-Doc, Senior Researcher), Sara Bolis (Laboratory Technician), Vanessa Biemmi (PhD student), Jacopo Burrello (Visiting PhD Student), Matteo Cicaldo (Master thesis Student), Federico Buccino (Master Thesis Student), Nicole Pietrogiovanna (Master Thesis Student).

3.2.4. Fundings

Swiss National Foundation International Co-operation (COST 2018) (main applicant): EXaCT: EXosomes based Combination Therapy to target multiple signaling within cardioprotective pathways. (317.000_CHF)

H2020-EIC-FETPROACT-2019 _951768 (co-applicant): MARVEL Evolving reversible iMmunocapture by membrane sensing peptides: towARds scalable extracellular VESicles isolation (370'000_CHF)

3.2.5. Scientific publications

Biemmi, V., Milano, G., Ciullo, A., Cervio, E., Burrello, J., Dei Cas, M., Barile, L. (2020). *Inflammatory extracellular vesicles prompt heart dysfunction via TRL4-dependent NF-kappaB activation. Theranostics, 10(6), 2773-2790.*
doi:10.7150/thno.39072

Burrello, J., Biemmi, V., Dei Cas, M., Amongero, M., Bolis, S., Lazzarini, E., Barile, L. (2020). *Sphingolipid composition of circulating extracellular vesicles after myocardial ischemia. Sci Rep, 10(1), 16182.* doi:10.1038/s41598-020-73411-7

Castellani, C., Burrello, J., Fedrigo, M., Burrello, A., Bolis, S., Di Silvestre, D., Barile, L. (2020). *Circulating extracellular vesicles as non-invasive biomarker of rejection in heart transplant. J Heart Lung Transplant. doi:10.1016/j.healun.2020.06.011*

Vacchi, E., Burrello, J., Di Silvestre, D., Burrello, A., Bolis, S., Mauri, P., Melli, G. (2020). *Immune profiling of plasma-derived extracellular vesicles identifies Parkinson disease. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 7(6)*
doi:10.1212/NXI.0000000000000866

Lista completa Pubblicazioni 2020:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Barile+L&filter=years.2020-2020&sort=date>

3.2.6. Collaborations

Department of Health Sciences, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy.

Laboratory for Biomedical Neurosciences, Neurocenter of Southern Switzerland, Ente Ospedaliero Cantonale; Lugano, Switzerland.

Department of Cardiovascular Surgery, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Switzerland.

Institute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italy.

Division of Internal Medicine, Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italy.

Institute of Oncology Research (IOR), Università della Svizzera Italiana (USI), 6500, Bellinzona, Switzerland.

3.3. Cardiologia Molecolare e Cellulare (CMC)

Il gruppo Cardiologia Molecolare e Cellulare (CMC), diretto dal Prof. Dr. med. Giuseppe Vassalli, è attivo in diversi campi di ricerche, tra cui lo studio di meccanismi molecolari della cardioprotezione, il ruolo degli esosomi in diverse malattie cardiovascolari, la cardiotossicità indotta da chemioterapia, ed i cardiomiociti derivati da cellule staminali multipotenti indotte (iPSC). I risultati ottenuti in queste aree di interesse nel 2020 sono i seguenti:

3.3.1. Esosomi e cardioprotezione

- E' stato dimostrato un ruolo importante della periostina (specificamente una forma troncata della proteina), una molecola presente negli esosomi prodotti da cellule progenitrici cardiache (CPC) umane, nella rigenerazione cardiaca.

(Collaboratori: Balbi C., Milano G.; finanziamento: FNSRS; risultati pubblicati).

- La seconda fase del progetto sulla somministrazione intracoronarica di esosomi da CPC umane in un modello porcino è stata completata con successo. Un effetto benefico degli esosomi è stato dimostrato.

(Collaborazione con M. Emmert, Università di Zurigo. Finanziamento: Fondazione Svizzera di Cardiologia e Fondazione Cecilia-Augusta; pubblicazione: in preparazione)

- Esosomi e cardioprotezione in un modello di cardiotoxicità indotta dalla chemioterapia.

(Collaboratori: Milano G, Biemmi V, Barile L. Finanziamento: Lega Svizzera contro il cancro; lavoro pubblicato)

3.3.2. Esosomi come biomarkers diagnostici

- E' stato dimostrato un aumento degli esosomi nel sangue di pazienti con infarto miocardico acuto o con angina pectoris stabile. Gli esosomi e la loro utilità diagnostica sono stati definiti.

(Collaboratori: Burrello J., Balbi C., Boli S.; finanziamento: "Schweiz. Stiftung für Herz- und Kreislaufforschung" e borsa dell'Università di Torino; risultati pubblicati)

3.3.3. Microvescicole prodotte da cellule T attivate e loro ruolo nella funzione endoteliale

- E' stato dimostrato che le microvescicole prodotte da cellule T attivate perturbano diversi aspetti della funzione endoteliale. E' stato eseguito uno studio proteomico di queste microvescicole.

(Collaboratori: Vdovenko D, Center of Molecular Cardiology Zürich., Balbi C., Pierluigi Mauri, Institute for proteomics, Segrate (I); finanziamento: FNSRS; manoscritto in preparazione)

3.3.4. Ricerca su cardiomiociti derivati da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC)

- E' stato iniziata la caratterizzazione di cardiomiociti umani di tipo atriale derivati da cellule iPS.

(Collaboratori: Altomare C., Bolis S., Balbi C., Barile L.; finanziamento: FCRE)

3.3.5. Elettrofisiologia cellulare

- Cardiotoxicità elettrofisiologica indotta dalla chemioterapia antracicline + Trastuzumab.

(Collaboratori: Altomare C., Milano G.; collaborazione esterna con Prof. Rocchetti M., Milano, finanziamento: FCRE; risultati pubblicati)

- Caratterizzazione elettrofisiologica di cardiomiociti umani derivati da cellule iPS.

(Collaboratori: Altomare C., Bolis S., Barile L.; finanziamento: FCRE)

3.4. Cell & Biomedical Technologies (CBT)

3.4.1. Project descriptions

L'area di ricerca ha come scopo lo sviluppo di nuove tecnologie e prodotti cellulari conformi alle normative sanitarie e GMP, in modo da poter essere impiegati nel campo della medicina rigenerativa e delle terapie cellulari. Si desidera in questo modo essere il più indipendenti possibile da fornitori esterni ed avere il totale controllo dei processi di coltura cellulare. Un ambito importante dei summenzionati prodotti cellulari è lo sviluppo di sistemi chimicamente definiti adatti alla crescita di vari tipi di cellule, destinati a studi di ricerca di base o a un impiego terapeutico.

3.4.2. Project & Collaborations

- Il gruppo ha continuato la collaborazione con Prof. Dr. Yves Harder della facoltà di Scienze Biomediche dell'USI e del servizio di chirurgia plastica ed estetica dell'Ospedale Regionale di Lugano (EOC), da dove ottiene le biopsie di tessuto adiposo dal quale vengono estratte le cellule staminali (hASC), oggetto base di tutte le attività di ricerca descritte di seguito.
- Ha terminato lo sviluppo e l'ottimizzazione di diversi terreni di coltura cellulare chimicamente definiti e privi di qualsiasi componente umana o animale (serum- and xeno-free). Questi terreni sono adatti sia alla coltivazione che al differenziamento delle hASCs:
 - *UrSuppe*: per la coltivazione delle hASCs
 - *US- WAT*: per il differenziamento della hASCs in adipociti del tessuto bianco
 - *US-BAT*: per il differenziamento in adipociti del tessuto beige/bruno
 - I terreni per il differenziamento in condrociti e osteociti sono in fase finale di sviluppo.
- È stata studiata e approfondita la biologia di queste cellule staminali, per comprenderne il loro reale potenziale applicativo e relazionarle a patologie come l'obesità e l'anoressia, o sfruttarle per studiare l'effetto di molecole potenzialmente dannose per l'uomo come i perturbatori endocrini (endocrine disrupting chemicals, EDCs).

- In collaborazione con il gruppo della professoressa Regine Eibl (ZHAW, Institute of Chemistry and Biotechnology, Biochemical Engineering and Cell Cultivation Technique) sono state affrontate tematiche relative all'ingegneria biochimica delle cellule staminali del tessuto adiposo umano e allo sviluppo di nuovi sistemi di coltura cellulari in dinamico.

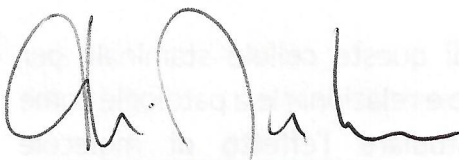
3.4.3. Scientific publications

- "An Approach towards a GMP Compliant In-Vitro Expansion of Human Adipose Stem Cells for Autologous Therapies", Bioengineering 2020, 7(3), 77; <https://doi.org/10.3390/bioengineering7030077>
- "Development of a biodegradable microcarrier for the cultivation of human Adipose Stem Cells (hASCs) with a defined xeno- and serum-free medium"; Appl. Sci. 2021, 11, 925. <https://doi.org/10.3390/app11030925>
- "Chemically defined xeno- and serum-free cell culture medium to grow human Adipose Stem Cells"; Cells 2021, 10(2), 466, <https://doi.org/10.3390/cells10020466>
- "Human Adipose Stem Cells (hASCs) grown on biodegradable microcarriers in serum- and xeno-free conditions preserve their undifferentiated status"; submitted and under review.
- "Induction of CD24 surface antigen in primary undifferentiated human adipose progenitor cells by the Hedgehog signaling pathway"; submitted and under review.

4. Strategia brevettuale

FCRE è titolare dei diritti di proprietà intellettuale di tutte le creazioni, tecniche e dei risultati di ricerca ottenuti dai dipendenti dell'istituto durante l'esercizio della loro attività. FCRE si preoccupa anche di valorizzare i risultati delle ricerche del FCCT, in particolare per quanto concerne la commercializzazione dei brevetti.

Lugano, 20.04.2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Mauro Dell'Ambrogio".

Mauro Dell'Ambrogio
Presidente FCRE

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Massimo Manserra".

Massimo Manserra
Vicepresidente FCRE