



ALLEGATO C – Descrizione dello Spoke e Temi specifici di ricerca

SPOKE 6: Healthy Toolbox	
Development of innovative devices for precision diagnosis and personalized therapy	
Contesto	<p><i>Personalized medicine relies on the ability to design tailored therapies to patients, promptly adjustable over time following frequent monitoring of patient conditions. Consequently, new technologies and devices, in principle operating in a highly interconnected way, must be in parallel developed to consolidate two of the main pillars on which personalized medicine is based: precision diagnostics and precision therapeutics.</i></p> <p>La medicina personalizzata si basa sulla capacità di progettare terapie su misura per i pazienti, prontamente adattabili nel tempo a seguito di un frequente monitoraggio delle condizioni del paziente. Di conseguenza, nuove tecnologie e dispositivi, che in linea di principio operano in modo altamente interconnesso, devono essere sviluppati parallelamente per consolidare due dei principali pilastri su cui si basa la medicina personalizzata: la diagnostica di precisione e la terapeutica di precisione.</p>
Finalità dello Spoke	<p><i>Spoke 6 aims at developing a technological toolbox of devices for applications both in precision diagnostics and therapy. The broad definition of “devices” in the Heal Italia project encompasses from molecular systems to miniaturizable diagnostic assays and from robotic systems to hardware solutions. In particular, the research activities that will be carried out by successful applicants of the Open Calls will expand and strengthen the Spoke aims with respect to the design, preparation, advanced characterization and validation of micro- and nanomaterials for precision therapy as precise carriers for highly spatially controlled delivery of therapeutic agents. Moreover, the Spoke aims at developing tools and models to test innovative materials and devices and, to reach this goal, one topic is dedicated to the development of technologies for 3D bioprinting of cells and tissues.</i></p> <p>Lo Spoke 6 mira a sviluppare un set di dispositivi per applicazioni sia nella diagnostica di precisione che nella terapia. L'ampia definizione di “dispositivi” nel progetto Heal Italia spazia dai sistemi molecolari ai test diagnostici miniaturizzabili e dai sistemi robotici alle soluzioni hardware. In particolare, le attività di ricerca che verranno svolte dai candidati assegnatari del presente Bando a Cascata amplieranno e rafforzeranno gli scopi dello Spoke relativamente alla progettazione, preparazione, caratterizzazione avanzata e validazione di micro- e nanomateriali per terapia di precisione come vettori precisi per farmaci al fine di garantire la somministrazione spazialmente controllata di agenti terapeutici. Inoltre, lo Spoke mira a sviluppare strumenti e modelli per testare materiali e dispositivi innovativi e, per raggiungere questo obiettivo, una tematica del presente Bando a Cascata è dedicata allo sviluppo di tecnologie per la stampa 3D di cellule e tessuti.</p>



Topics

Dotazione (contributo erogabile) massima per progetti sul Topic 1: 350.000€

Costo minimo di progetto sul Topic 1: 300.000€

TOPIC 1. Technological platforms for the synthesis and characterization of nanostructured materials.

The focus of this Research Topic concerns a project for the development of technological platforms for the optimization of organic, inorganic or hybrid nanostructured systems for drug delivery through the synthesis of lipopeptide-based materials for selective targeting. Furthermore, the project must include the implementation of multi-modal approaches for morphological, physical-chemical and functional characterizations. The call topic is aimed at identifying strategies to improve targeting precision and control of drug release through a rational design with surface modifications to ensure greater precision and specificity in reaching a target. Specifically, the project will have to develop molecules, with particular attention to lipopeptides, through efficient, scalable and quantitatively adequate chemical synthesis. The generated lipopeptides will also have to ensure selective targeting thanks to the well-considered composition of materials in order to allow a controlled site-specific release.

Alongside the efficient and scalable synthesis of lipopeptides, applicants will then have to provide advanced characterization of the above specified and of nanodelivery systems and nanomaterials developed within Spoke 6 of the Heal Italia project. From this perspective, it will therefore be necessary to propose a panel for the characterization of the structure, composition, surface and stability of these advanced formulations- to ensure compliance with regulatory requirements in the field of nanomedicines. For example, surface chemistry analyses could be based on circular dichroism, surface plasmon resonance, X-ray photoelectron spectroscopy, time-of-flight secondary ion mass spectrometry, quartz crystal microbalance. This will allow research products to be closer to a greater TRL in compliance with regulations relating to safety and efficacy.

TEMATICA 1. Piattaforme tecnologiche per la sintesi e la caratterizzazione di materiali nanostrutturati.

Il focus di questa tematica riguarda un progetto per lo sviluppo di piattaforme tecnologiche per l'ottimizzazione di sistemi nanostrutturati organici, inorganici o ibridi per il drug delivery tramite la sintesi di materiali a base lipopeptidica per un targeting selettivo. Inoltre, il progetto dovrà prevedere l'implementazione di approcci multi-modali per le caratterizzazioni morfologica, chimico-fisica e funzionale. La tematica è volta all'identificazione di strategie per migliorare la precisione di targeting e il controllo del rilascio di farmaci tramite un design razionale con modifiche di superficie per garantire una maggior precisione e specificità nel raggiungere un target. Nello specifico, il progetto dovrà sviluppare molecole, con particolare attenzione per i lipopeptidi, tramite sintesi chimica efficiente, scalabile e quantitativamente adeguata. I lipopeptidi generati dovranno inoltre garantire un targeting selettivo grazie alla composizione di materiali ben ponderata al fine di consentire un rilascio controllato sito-specifico.



Accanto alla sintesi efficiente e scalabile dei lipopeptidi, i richiedenti dovranno prevedere poi una caratterizzazione avanzata degli stessi e di nanosistemi di delivery e nanomateriali sviluppati nello Spoke 6 del progetto Heal Italia. In tale ottica, sarà quindi necessario proporre un set di tecniche per la caratterizzazione di struttura, composizione, superficie e stabilità di tali formulazioni avanzate per garantire il rispetto delle esigenze normative in ambito di nanomedicine. A titolo di esempio, le analisi di chimica superficiale potranno essere basate su dicroismo circolare, risonanza plasmonica di superficie, spettroscopia di fotoemissione a raggi X, spettrometria di massa di ioni secondari a tempo di volo, microbilancia a cristalli di quarzo. Questo permetterà di avvicinare i prodotti della ricerca ad un maggiore TRL nel rispetto delle normative relative alla sicurezza ed efficacia.

Dotazione (contributo erogabile) massima per progetti sul Topic 2: 250.000€

Costo minimo di progetto sul Topic 2: 200.000€

TOPIC 2. Genome editing through nanostructured delivery systems for personalized medicine.

Gene editing technology with CRISPR/Cas9 is opening new important technological developments for the identification and, above all, the treatment of various congenital and acquired pathologies. The call topic is aimed to the development of a gene editing delivery that can be conveyed to cells/tissues also by using nanotechnologies. The objectives of this topic are to support research aimed at getting CRISPR/Cas9 into cells, with a particular focus on epithelial cells. In fact, the project will have to identify one or more nano-delivery strategies and methods most suitable for the various Cas9 components aimed at maintaining Cas9 nuclease activity and at protecting the desired sequence from proteases, nucleases, antibodies and immune cells recognition in body fluids. Once entered the target cell, the delivery system should help various Cas9 components to be released into the cytoplasm and enable its function with a specific, but not exclusive, focus on chronic and congenital respiratory diseases.

TEMATICA 2. Modifica del genoma attraverso sistemi di delivery nanostrutturati per la medicina personalizzata.

La tecnologia di editing genetico con CRISPR/Cas9 sta aprendo nuovi importanti sviluppi tecnologici per l'identificazione e, soprattutto, il trattamento di diverse patologie congenite e acquisite. Questa tematica è finalizzata allo sviluppo di tecnologie di gene editing che possano essere veicolate a cellule/tessuti anche utilizzando nanotecnologie. L'obiettivo di questa tematica è l'introduzione di CRISPR/Cas9 nelle cellule, con particolare attenzione alle cellule epiteliali. Infatti, il progetto dovrà identificare una o più strategie e metodi di nano-delivery più adatti per i vari componenti Cas9, volti a mantenere l'attività della nucleasi Cas9 e a proteggere la sequenza desiderata dal riconoscimento di proteasi, nucleasi, anticorpi e cellule immunitarie nei fluidi corporei. Una volta entrato nella cellula bersaglio, il sistema di rilascio dovrebbe aiutare vari componenti Cas9 a essere rilasciati nel citoplasma e consentirne la funzione, con un focus specifico, ma non esclusivo, sulle malattie respiratorie croniche e congenite.



Dotazione (contributo erogabile) massima per progetti sul Topic 3: 425.000€

Costo minimo di progetto sul Topic 3: 375.000€

TOPIC 3. Bioprinting technologies for precision diagnostics and therapies

The development of biomedical devices and tools in precision medicine and advanced surgery should require a specific attention to 3D printed structures to be used as testing devices and bioresorbable tools for tissue engineering strategies. This call topic is dedicated to providers able to contribute to the Heal Italia project with technologies to generate bioprinted cells (normal and/or pathological) with biocompatible materials and, in a larger extent, bioprinted tissues. The call topic is additionally searching for expertise in multiple cells co-printing with the final intent to create tissue avatar to be used in drug screening. The primary objective of this call topic is to foster interdisciplinary research that pushes the boundaries of cell bioprinting technology and accelerates its translation into clinical practice for diagnostics and (possibly) therapeutic application. Successful projects should aim to develop novel cell bioprinting methodologies, bioinks, or bioreactors that enable the precise deposition of cells, biomaterials, and signaling factors to fabricate functional tissues with enhanced physiological relevance. Applications with the best chance of success will describe a feasible plan to generate key in vitro proof of concept data with a clear path to further validate key diagnostic and therapeutic concepts also accounting and comparing in vivo models.

TEMATICA 3. Tecnologie di bioprinting per la diagnostica e la terapia di precisione

Lo sviluppo di dispositivi e strumenti biomedici nella medicina di precisione e nella chirurgia avanzata richiede un'attenzione specifica alle strutture stampate in 3D da utilizzare come dispositivi di test e strumenti biorisorbibili per strategie di ingegneria tissutale. Questa tematica è dedicata a proponenti in grado di contribuire al progetto Heal Italia con tecnologie per generare cellule bioprinted (normali e/o patologiche) con materiali biocompatibili e, più in generale, tessuti biostampati. La tematica mira inoltre alla ricerca di competenze nella co-stampa di più tipi cellulari con l'intento finale di creare strutture tipo "avatar di tessuto" da utilizzare nello screening farmacologico. L'obiettivo principale di questa tematica è promuovere la ricerca interdisciplinare che amplia i confini della tecnologia del bioprinting di cellule e accelera la sua traduzione nella pratica clinica per la diagnosi e (possibilmente) l'applicazione terapeutica. I progetti di successo dovrebbero mirare a sviluppare nuove metodologie di bioprinting di cellule, bioinchiostri o bioreattori che consentano la deposizione precisa di cellule, biomateriali e fattori di crescita per fabbricare tessuti funzionali con maggiore rilevanza fisiologica. Le applicazioni con le migliori possibilità di successo descriveranno un piano fattibile per generare una proof-of-concept in vitro con un percorso chiaro per validare ulteriormente i concetti chiave diagnostici e terapeutici, anche tramite confronto con modelli in vivo.



Dotazione (contributo erogabile) massima per progetti sul Topic 4: 400.000€

Costo minimo di progetto sul Topic 4: 350.000€

TOPIC 4. Three-dimensional matrices and devices for locoregional drug delivery.

Drug delivery systems based on three-dimensional matrices and devices are very promising for the locoregional treatment of a variety of pathologies where on the one hand systemic administration is prevented, or is not very effective or is not tolerated by the organism, on the other hand the morphological, mechanical and viscoelastic characteristics of the host/target tissue require three-dimensional conformability of the device. The success of a treatment based on these devices requires overcoming important challenges: the materials to be used depending on the biocompatibility and time scale of the pharmacological treatment; the possibility of releasing the drug on demand and possibly providing multimodal treatments; standardization; scalability; personalization, and possible clinical transfer taking into account regulatory implications. The objective of this topic is to generate a significant advancement in the field of locoregional drug administration, with specific but not exclusive attention to tumors (with the exclusion of regenerative medicine and wound healing applications), using three-dimensional matrices and devices. This call topic supports interdisciplinary research projects that explore the design, fabrication, characterization and application of these devices and their materials, to improve the efficacy and safety of drug delivery, overcoming the limitations of systemic administration.

TEMATICA 4. Matrici e dispositivi tridimensionali per drug delivery locoregionale.

I sistemi di somministrazione di farmaci basati su matrici e dispositivi tridimensionali sono molto promettenti per il trattamento locoregionale di una varietà di patologie dove da una parte la somministrazione sistemica è impedita, o risulta poco efficace o non è tollerata dall'organismo, dall'altra le caratteristiche morfologiche, meccaniche e viscoelastiche del tessuto ospite/bersaglio richiedono una conformabilità tridimensionale del dispositivo di rilascio. Il successo di un trattamento basato su questi dispositivi richiede il superamento di importanti sfide: i materiali da utilizzare in funzione della biocompatibilità e della scala temporale del trattamento farmacologico; la possibilità di rilasciare il farmaco on demand ed eventualmente di fornire trattamenti multimodali; la standardizzazione; la scalabilità; la personalizzazione, e il possibile trasferimento clinico tenendo conto delle implicazioni normative. L'obiettivo di questa tematica è generare un avanzamento significativo nel campo della somministrazione locoregionale di farmaci, con un'attenzione specifica ma non esclusiva per i tumori (ad esclusione di applicazioni di medicina rigenerativa e nell'ambito del trattamento di infezioni), utilizzando matrici e dispositivi tridimensionali. Questa tematica supporta progetti di ricerca interdisciplinari che esplorino la progettazione, la fabbricazione, la caratterizzazione e l'applicazione di questi dispositivi e dei loro materiali, per migliorare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione dei farmaci, superando i limiti della somministrazione sistemica.