



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Progetto di Sviluppo Dipartimentale - Seconda Fase

Anno: 2023 - 2027 - prot. PSDIP23T5G

SEZIONE A - Informazioni generali sul Dipartimento

1.0 Dipartimento

Medicina Molecolare - DMM

1.1 Performance VQR 2015-19

Indicatore standardizzato della Performance Dipartimentale (ISPD) 100

Incidenza delle Aree Cun nel Calcolo dell'ISPD

| | |
|----------------------------------|---|
| Aree preminenti (sopra la media) | 6 |
| Altre Aree (sotto la media) | 5 |
| Quintile dimensionale | 2 |

1.2 Personale ricercatore afferente al Dipartimento al 01-01-2022

| Codice Area | Descrizione Area | Prof. Ordinari | Prof. Associati | Ricercatori | Assistenti | Prof. Ordinario r.e. | Straordinari a.t.d. | Ricercatori a.t.d. | Assegnisti | Dottorandi | Specializzandi | TOTALE |
|---------------|--------------------------|----------------|-----------------|-------------|------------|----------------------|---------------------|--------------------|------------|------------|----------------|------------|
| - | <i>Nessuna Afferenza</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 31 | 0 | 31 |
| 05 | Scienze biologiche | 6 | 12 | 5 | 0 | 0 | 0 | 6 | 10 | 1 | 0 | 40 |
| TOTALE | | 11 | 25 | 6 | 0 | 0 | 0 | 10 | 17 | 32 | 22 | 123 |

| Codice Area | Descrizione Area | Prof. Ordinari | Prof. Associati | Ricercatori | Assistenti | Prof. Ordinario r.e. | Straordinari a.t.d. | Ricercatori a.t.d. | Assegnisti | Dottorandi | Specializzandi | TOTALE |
|---------------|---|----------------|-----------------|-------------|------------|----------------------|---------------------|--------------------|------------|------------|----------------|------------|
| 06 | Scienze mediche | 5 | 13 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 7 | 0 | 22 | 51 |
| 11 | Scienze storiche, filosofiche, pedagogiche e psicologiche | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| TOTALE | | 11 | 25 | 6 | 0 | 0 | 0 | 10 | 17 | 32 | 22 | 123 |

1.3 Personale ricercatore afferente al Dipartimento al 31-12-2022

| I.O. Personale Ricercatore annesso al Dipartimento al 31/12/2022 | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|----------------|-----------------|-------------|------------|----------------------|---------------------|--------------------|------------|------------|----------------|------------|--|
| Codice Area | Descrizione Area | Prof. Ordinari | Prof. Associati | Ricercatori | Assistenti | Prof. Ordinario r.e. | Straordinari a t.d. | Ricercatori a t.d. | Assegnisti | Dottorandi | Specializzandi | TOTALE | |
| - | Nessuna Afferenza | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 | 0 | 26 | |
| 02 | Scienze fisiche | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 05 | Scienze biologiche | 7 | 13 | 4 | 0 | 0 | 0 | 5 | 11 | 1 | 0 | 41 | |
| 06 | Scienze mediche | 4 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 7 | 0 | 17 | 47 | |
| 11 | Scienze storiche, filosofiche, pedagogiche e psicologiche | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| TOTALE | | 11 | 29 | 4 | 0 | 0 | 0 | 11 | 18 | 27 | 17 | 117 | |

SEZIONE B – Dati del progetto di sviluppo

Area del progetto

| | Area Principale | Altra Area |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Area CUN del progetto | <i>05 - Scienze biologiche</i> | <i>06 - Scienze mediche</i> |
| Area di Ateneo del progetto | <i>06 - Scienze Biologiche</i> | <i>07 - Scienze Mediche</i> |

Referente Scientifico del progetto

PICCOLO

Stefano

Cognome

Nome

| | | |
|-----------------------|--------------|---|
| Professore Ordinario | BIO/11 | |
| Qualifica | Settore | |
| PCCSFN67E19G224Z | | Medicina Molecolare - DMM |
| (Codice fiscale) | | Dipartimento |
| 0498276098 | 0498276079 | piccolo@bio.unipd.it |
| (Prefisso e Telefono) | (Numero Fax) | (Indirizzo di Posta Elettronica/E-mail Address) |

Referente Amministrativo del progetto

| Cognome | Nome | E-mail | Telefono |
|---------|-------|-----------------------|------------|
| Fassari | Eddal | edda.fassari@unipd.it | 0498218681 |

SEZIONE C - Risorse a disposizione del progetto

| | Punti Organico | Budget | Note |
|----------------------------------|----------------|-----------|---|
| Finanziamento di Ateneo | 1,29 | 404.159 | |
| Cofinanziamento del Dipartimento | 0,11 | 68.641,00 | Cofinanziamento assunzione due PA, e reclutamento due tecnologi di ricerca di secondo livello |
| Cofinanziamento da terzi | | | |

SEZIONE D – Descrizione del progetto di sviluppo

Titolo

Sviluppo di scienze omiche spaziali: analisi a singola cellula con risoluzione spaziale.

Abstract

Con questo progetto, il DMM si propone di divenire un centro di competenza di rilevanza nazionale ed internazionale nel campo dell'analisi dei tessuti normali e patologici mediante analisi a singola cellula con risoluzione spaziale, in breve "spatial omics". Il dipartimento intende così da un lato rafforzare una linea di ricerca precedentemente avviata (quella dell'analisi a singola cellula), e, dall'altro, investire in una nuova serie di problematiche e competenze scientifiche richieste dall'avvento di una rivoluzionaria tecnologia che de facto fonde l'analisi microscopica tradizionale nata nel 1665 con Hooke, con la possibilità di studiare a livello molecolare migliaia di trascritti in ogni singola cellula. Si tratta di un investimento irrinunciabile per raggiungere i più alti standard di indagine scientifica e pubblicistica, e per garantire la raccolta di finanziamenti competitivi.

Parole chiave (Settori ERC)

LS4 - LS4_1 - Organ physiology and pathophysiology

LS2 - LS2_8 - Transcriptomics

LS1 - LS1_10 - Molecular mechanisms of signalling pathways

LS2 - LS2_12 - Bioinformatics

Quadro D.1 - Stato dell'arte del Dipartimento in relazione al progetto di sviluppo

Analisi SWOT. Il DMM ha come punti di forza una ottima produzione scientifica, tra cui, negli ultimi 5 anni, 852 pubblicazioni di cui il 60% in Q1. La ottima valutazione ANVUR (ISPD =100%) riflette questa valutazione. Altri punti di forza sono l'interdisciplinarietà e la stretta connessione tra ricerca clinica e preclinica che permea la maggioranza delle linee di ricerca dei docenti DMM. Tra i punti di debolezza c'è la mancanza di vere sinergie tra le diverse anime del DMM, ovvero quelle appartenenti all'area "istologica", "biochimica" e "microbiologica", e di queste con quella clinico-infettivologica (che è l'unica di Unipd) che non si sono ancora pienamente integrate. Questa rappresenta un'opportunità persa sia per la produttività scientifica (con conseguente attenuazione di una delle nostre forze, l'interdisciplinarietà) che per la raccolta di finanziamenti nel medio-lungo termine. Tra le opportunità, c'è la possibilità di investire in nuove tecnologie davvero unificanti le varie anime del DMM, ma che sono limitate dalla mancanza di figure dedicate al loro sviluppo. Tra i punti di rischio/minaccia/threats possiamo includere gli alti costi di manutenzione degli strumenti e i costi sempre più elevati di servizi quali la single cells analysis.

Con questo progetto, il DMM si propone di divenire un centro di competenza di rilevanza nazionale ed internazionale nel campo dell'analisi dei tessuti normali e patologici mediante analisi a singola cellula con risoluzione spaziale, in breve "spatial omics". L'analisi a singola cellula, area in cui il DMM è leader in Italia (anche grazie ai recenti reclutamenti in area Bio11 e ING-IND34), ha infatti rappresentato un'assoluta svolta, rivelando un numero inaspettato di tipi cellulari e di "stati" cellulari, gettando luce su un mondo vastamente eterogeneo in termini di composizione cellulare dei nostri tessuti, in condizioni di omeostasi, riparo, infezione o malattia. Nonostante queste conquiste, l'analisi a singola cellula fallisce però nel fornire un quadro completo della composizione e struttura dei tessuti viventi, perdendo infatti una serie di informazioni chiave tra cui: i) dove una certa cellula sia locata all'interno della struttura 3D di un tessuto; ii) quali cellule la circondino; iii) quali segnali scambia in modo dinamico e reciproco con il microambiente e come tutto questo cambi nella transizione da tessuto sano a malato, oppure in altre fasi cliniche, quali la progressione di malattia, il danno da risposta infiammatoria o quello correlato a farmaci antiinfettivi, l'insorgenza di resistenze a farmaci.

Riteniamo che questo piano di sviluppo garantisca lo stabilirsi di nuove sinergie entro il Dipartimento. Come da SWOT, un elemento di criticità per il DMM è la mancanza di figure di ricerca capaci di sviluppare queste tematiche, anche in connessione con la necessità di implementare un vero e proprio ecosistema di "spatial software programs", capaci di integrare analisi di sequenze, imaging e predizioni di interazioni molecolari alla base della comunicazione tra cellule.

Per ulteriori dettagli su come raccordare questo progetto di sviluppo con la SWOT si prega di riferirsi al quadro D3 di questa application.

Quadro D.2 - Obiettivi complessivi di sviluppo del Dipartimento

Gli obiettivi complessivi di sviluppo del DMM sono lo sviluppo di un ecosistema di ricerca capace di garantire lo sviluppo di linee di ricerca altamente innovative, high-risk/high-gain, che portino i membri del Dipartimento a realizzarsi scientificamente ed accademicamente. Vogliamo che in tal modo il DMM diventi un centro di riferimento per tecnologie irrinunciabili in area biomedica, non solo per la tradizionale vocazione di ricerca del dipartimento ma anche per garantire lo sviluppo degli standard più alti in ambito diagnostico. Vogliamo in tal modo poter offrire ai nostri studenti l'accesso alle tecnologie e problematiche più di frontiera, parlando con la forza dell'esperienza "hands on". In questo "framework" generale, l'acquisizione di strumentazione e di nuovi ricercatori in ambito di spatial omics - wet ed informatica - contiamo ci permetterà di raggiungere esattamente questi scopi. Questo progetto sana delle criticità e permette di cogliere le opportunità emerse nell'analisi SWOT (vedi D1 e D3).

Più specificamente e per punti (gli stessi punti sono ripresi nel punto D8):

- 1) Maggiore coesione dipartimentale grazie all'integrazione su un tema tecnologico che garantisca un successo comune e condiviso grazie alla fusione, senza soluzione di continuità, di biologia cellulare, molecolare in ambito oncologico, di difetti neuromuscolari, cardiovascolari e microbiologici/virologici. I reclutamenti qui previsti in ambito Bio11, Bio10 e/o ING-IND34 (tot 2 posizioni di PA o RTT) dovrebbero garantire la coerenza con questo obiettivo.
- 2) Sviluppo del DMM come ponte tra preclinica e clinica (punto di forza), ed in modo più specifico, grazie a : sviluppo di tecnologie per la dissezione dei tessuti in modalità multidimensionale (per es. di un tessuto metastatico in termini di infiltrato immunitario, tipologia di cellule stromali, stati tumorali prima e dopo chemioterapia); Ricostruzione di "mappe", cellulari e molecolari, che aprano la strada a nuove applicazioni, inclusi i brevetti, che sono un'altra criticità del DMM, che identifichino sia nuovi marcatori di malattia a livello tissutale che elementi di vulnerabilità (citochine, vie di segnale, elementi di immunità innata o adattativa) essenziali a mantenere l'intero ecosistema caratterizzante uno stato di malattia in vari tessuti.
- 3) Training più ampio possibile sui vantaggi di queste nuove tecnologie per massimizzare le chance di successo in grant proposal da parte di membri del DMM (vedi raccordo con SWOT di D1 e D3).
- 4) attività di terza missione sull'integrazione tra dati clinici e molecolari da parte del personale reclutato
- 5) Tra gli obiettivi generali e di più ampio respiro e difficilmente ora quantificabili/individuabili a cui questo progetto di sviluppo contribuisce a rispondere c'è anche l'aggiornamento della didattica, che i DMM ritiene debba essere sempre più molecolare ed integrata alle nuove tecnologie in ambito molecolare ed informatiche. Per quanto più ci pertiene, intendiamo proporre un aggiornamento di struttura e di contenuti del corso di Medical biotechnologies, incardinato nel DMM, integrando il più possibile i contenuti presenti con quelli inerenti agli sviluppi dell'area informatica e di analisi di immagine, anche sottolineando le applicazioni in ambito di diagnostica, patologia, e patomica.
- 6) Per quanto riguarda i dottorandi, essi verranno coinvolti nelle attività di ricerca inerenti questo piano di sviluppo inserendo 1 borsa di dottorato a tema vincolato per il 23-25 ed una per il 26-27.

Quadro D.3 – Strategie complessive di sviluppo del progetto

Questo piano di sviluppo può garantire lo stabilirsi di nuove sinergie entro il DMM. Come da SWOT, un elemento di criticità è la mancanza di figure di ricerca capaci di sviluppare queste tematiche, anche in connessione con la necessità di implementare un vero e proprio ecosistema di "spatial software programs", capaci di integrare analisi di sequenze, imaging e predizioni di interazioni molecolari alla base della comunicazione tra cellule.

Il DMM ha già acquisito con risorse proprie questa tecnologia con l'acquisto della macchina considerata più di frontiera in questo settore, il CosMx di Nanostring, avviato a luglio. Come menzionato nella SWOT, l'effettività delle più moderne applicazioni informatiche è condizionata all'interazione tra ricercatori wet ed in silico, e allo sviluppo di nuove metodologie di analisi bioinformatica, secondo un virtuoso processo iterativo. Queste stesse tecnologie di analisi di spatial omics andrebbero poi a rafforzare altri punti di forza ed investimenti già pianificati sia da parte del DMM, tra cui la spettrometria di massa, che dell'intera area biomedica di UniPD. Ci riferiamo qui al progetto WCRI Miniature, che prevede l'acquisto di un Mass-Spec imager, che senza appropriate metodologie informatiche (quelle fornite con i macchinari permettono infatti solo analisi molto preliminari), rischiano un ritorno sotto-ottimale degli investimenti di Ateneo. I rischi interni e esterni al DMM verrebbero neutralizzati da questo progetto

di sviluppo. Contiamo che il macrosettore E05E di Area06, penalizzato rispetto ad altri dall'ultima VQR, ritorni competitivo anche grazie ad altri investimenti. Ancor più importante è la possibilità di sinergie sia interne che esterne, che si troverebbero così unite dalle opportunità offerte da queste nuove modalità di indagine, che spaziano dalla definizione di stati cellulari indotti da infezioni virali e batteriche, fino alla caratterizzazione di nuovi marcatori e bersagli di terapia. Il DMM intende proporsi al resto della comunità biomedica locale e nazionale come detentore di un asset fondamentale, che integra la moderna anatomia patologica, la diagnostica molecolare con le nuove applicazioni offerte da software basati su reti neurali. Contiamo che questo possa proiettare il DMM su una dimensione altamente multidisciplinare integrale agli sviluppi di moltissimi dipartimenti di UniPD.

Le nostre strategie per il conseguimento di quanto sopra sono:

- 1) Reclutamento di 2 nuovi ricercatori RTT o PA (tra SSD ING-IND/34, BIO10, BIO11 e MED07), idealmente ancora non strutturati o esterni, con competenze in ambito molecolare, cellulare e di bioinformatica, anche tenendo conto delle priorità e possesso delle tecnologie sopra elencate, anche al fine di attività di terza missione come obiettivi di integrazione tra dati clinici e molecolari.
- 2) Integrazione del DMM con altre iniziative in questo settore, quali Human Technopole, IFOM e TIGEM, con cui abbiamo già consolidati contatti a più livelli. Questa strategia andrà a risolvere l'integrazione tra l'anima cellulare e la microbiologia, in quanto anche in ambito microbiologico la risposta ai virus e la resistenza agli antibiotici e ai farmaci antivirali sia sempre più da rintracciarsi nelle caratteristiche genetiche ed epigenetiche oltre che coinvolgere risposte tissutali di importanza capitale per l'outcome clinico.
- 3) Integrazione dei docenti del DMM in bandi di finanziamento multicentrici, e.g., il progetto Lifetime (di cui il Direttore è membro dello steering board) ed altre call rispondenti alle "mission" che definiscono il nuovo framework europeo della ricerca su cui abbiamo finora contatti informali.
- 4) Partnership in ambito di progetti internazionali quali human cell atlas, mouse cell atlas, etc.
- 5) Rafforzamento del ruolo del DMM come uno tra i principali beneficiari in UniPD di finanziamenti PNRR, a cui queste tecnologie contribuiscono per la definizione di target terapeutici e loro distribuzione nei tessuti: identificazione sia di nuovi marcatori di malattia a livello tissutale che elementi di vulnerabilità essenziali a mantenere l'intero ecosistema caratterizzato dallo stato di malattia in vari tessuti.

Quadro D.4a – Reclutamento del personale (Personale a tempo indeterminato)

| nº Tipologia | Assunzioni o passaggi di categoria 2023-2025 (Punti Organico) | Assunzioni o passaggi di categoria 2026-2027 (Punti Organico) |
|-------------------|--|--|
| 1. II FASCIA (PA) | 0,70 | |
| 2. II FASCIA (PA) | | 0,70 |
| TOTALE | 0,70 | 0,70 |

Quadro D.4b – Reclutamento del personale (Personale a Tempo Determinato)

| nº Tipologia | Assunzioni 2023-2025 (Costo in €) | Assunzioni 2026-2027 (Costo in €) |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Tecnologo a tempo determinato di secondo livello | 161.400 | |
| 2. Tecnologo a tempo determinato di secondo livello | 161.400 | |
| TOTALE | 322.800,00 | 0,00 |

Quadro D.5 – Attrezzature scientifiche e infrastrutture di ricerca

| nº Descrizione dell'attrezzatura | Acquisti 2023-25 (Costo in €) | Acquisti 2026-27 (Costo in €) |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| TOTALE | 0,00 | 0,00 |

Quadro D.6 – Attività didattiche di elevata qualificazione

| nº | Descrizione dell'attività | Costo in € previsto 2023-25 | Costo in € previsto 2026-27 |
|----|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|----|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|

| nº | Descrizione dell'attività | Costo in € previsto 2023-25 | Costo in € previsto 2026-27 |
|---------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. | <i>Borsa di dottorato a tema vincolato: Tecnologie informatiche per l'analisi spaziale in tessuti</i> | 75.000,00 | |
| 2. | <i>Borsa di dottorato a tema vincolato: Definizione di meccanismi di malattia</i> | 75.000,00 | |
| TOTALE | | 150.000,00 | 0,00 |

Quadro D.7 – Monitoraggio

L'organismo deputato al coordinamento e monitoraggio del progetto di sviluppo e le sue funzioni (governance) è la Commissione Sviluppo e Ricerca del DMM, che è stata nominata dal Consiglio di Dipartimento del DMM nella riunione del 16 gennaio 2023, e che comprende i seguenti Prof. Ordinari: Prof. Stefano Piccolo (Direttore DMM), Prof. Paolo Bonaldo, Prof. Michelangelo Cordenonsi, Prof.ssa Arianna Lorean, Prof. Riccardo Manganelli, Prof. Saverio Parisi, Prof.ssa Sara Richter, Prof. Stefano Toppo.

Resta inteso che la Commissione assumerà i compiti di coordinamento e monitoraggio dello stato di esecuzione del progetto, in tutte le sue articolazioni (investimento, spesa, realizzazione delle azioni, raggiungimento degli obiettivi) e con poteri di intervento rapido in caso di scostamenti o imprevisti. Tale organismo adotterà un cronoprogramma più dettagliato di monitoraggio interno rispetto ai due sotto-periodi in cui tale organismo verificherà la realizzazione degli obiettivi intermedi, concordando eventuali azioni correttive in caso di mancato rispetto delle scadenze, al fine di assicurare il pieno raggiungimento degli obiettivi a fine progetto.

Quadro D.8 – Indicatori di monitoraggio

| nº | Obiettivi specifici | Descrizione degli indicatori verificabili | Valore di riferimento iniziale (1.1.2023) | Valore atteso al 31.12.2025 | Valore atteso al 31.12.2027 |
|----|---|---|--|---|--------------------------------|
| 1. | <i>Maggiore coesione</i> | <i>n di pubblicazioni che coinvolgono il personale strutturato reclutato sulle tematiche di spatial omics</i> | 0 | 0 | 3 |
| 2. | <i>Grant application che coinvolgono e sfruttano queste tecnologie</i> | <i>N di application</i> | 0 | 0 | 5 |
| 3. | <i>Joined publication inerenti al progetto di sviluppo tra almeno 3 docenti appartenenti alle diverse aree culturali del DMM (v. D1/D3)</i> | <i>n di pubblicazioni che coinvolgono il personale strutturato reclutato sulle tematiche di spatial omics</i> | 0 | 0 | 2 |
| 4. | <i>Attività di terza missione</i> | <i>N di seminari pubblici da parte di docenti DMM sul tema</i> | 0 | 3 | 3 |
| 5. | <i>Proposta nuovo curriculum del CdL Medical biotechnologies che integri insegnamenti su tematiche di cui sopra</i> | <i>Proposta e attivazione del corso</i> | 0 | <i>Proposta e attivazione del corso</i> | <i>na</i> |
| 6. | <i>Reclutamento dottorandi</i> | <i>Attivazione borse di dottorato a tema vincolato</i> | 0 | 1 | 1 |
| 7. | <i>Nuovi brevetti ottenuti grazie alle tecnologie di spatial omics</i> | <i>Applicazione per nuovi brevetti</i> | 0 | 1 | 1 |

Quadro D.9 – Strategie per la sostenibilità del progetto

Il personale reclutato, unitamente a quello esistente, sarà plausibilmente capace di proseguire le attività di ricerca e di didattica anche dopo la fine del progetto quinquennale grazie alla qualità del reclutamento che intendiamo realizzare. Se verranno reclutate persone più giovani (come RTT), il DMM interverrà con finanziamenti ad hoc sul Bird o riserve dipartimentali. Come ampiamente discusso sopra, queste nuove tecnologie sono altamente caratterizzanti e richieste per molteplici linee di ricerca.

Siamo quindi confidenti che questo aumenterà le chance di successo dei nuovi ricercatori coinvolti in questo progetto e del DMM intero, in modo sinergico ed iterativo.

Una volta esaurito il quinquennio, gli investimenti in bioinformatica con particolare enfasi all'utilizzo di hardware e software capace di caratterizzare l'ecosistema tumorale, aprirà alla possibilità di acquisizione di ulteriori risorse. E' sempre più chiaro come la scienza si stia muovendo in direzione multidisciplinare, in cui l'IA entrerà come strumento predittivo e come generatore di nuove ipotesi eziopatologiche. Questo renderà il DMM competitivo in bandi ERC, Marie Curie ecc. e missions del nuovo programma quadro europeo. Riteniamo inoltre che il coinvolgimento del DMM nella rete i ricerca interdipartimentale e anche interateneo ponga il DMM attrattivo anche di finanziamenti privati per chiunque voglia verificare marker di malattia o di risposte ai farmaci.

Quadro E - Sintesi

Punti Organico Costo in €

| | | |
|--|------------|----------------|
| Personale a Tempo Indeterminato | 1,4 | |
| Personale a Tempo Determinato | | 322.800 |
| Attrezzature e Infrastrutture | | 0 |
| Attività didattiche di elevata qualificazione | | 150.000 |
| TOTALE | 1,4 | 472.800 |