

Centro Studi di Terapia, Follow-up e Ricerca per la Prematurità e la Malattia Respiratoria Cronica della Prematurità

ACRONIMO: CS-PREM

MANIFESTO D'INTENTI

Principal Investigator: Prof. Eugenio Baraldi,

Direttore Dipartimento Salute Donna e Bambino (SDB), Università di Padova

Co-PI: Dott. Luca Bonadies,

Dipartimento Salute Donna e Bambino (SDB), Università di Padova

1) **TIPOLOGIA DI PROGETTO:** Centro Studi

2) **TITOLO DELLA PROPOSTA:** Centro Studi di terapia, follow up e ricerca per la Prematurità e la Malattia Respiratoria Cronica della Prematurità

3) **OGGETTO DEL PROGETTO:**

- proporre temi di elevato profilo scientifico/culturale e con alta valenza comunicativa e sociosanitaria;
- essere aperti al contributo dei ricercatori di Ateneo;
- favorire la visibilità dell'Ateneo e il collegamento con enti ed istituzioni esterne;
- evitare sovrapposizione fra le proposte già pervenute e quelle già autorizzate e contenute nell'Elenco ufficiale di Ateneo.

4) **SETTORI SCIENTIFICO-DISCIPLINARI COINVOLTI:**

MEDS-20/A, MEDS-20/B, BIOS-08/A, BIOS-10/A, MEDS-26/C, MEDS-21/A, MEDS-04/A, MEDS-17/A, MEDS-07/A, MEDS-19/B, MEDS-22/A, MEDS-22/B, MEDS-13/A, MEDS-16/A

5) **DURATA DEL PROGETTO:**

4 anni

6) **SEDE:** Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova.

7) **IDENTIFICAZIONE DEL P.I.:** Prof. Eugenio Baraldi, Professore Ordinario di Pediatria, Direttore del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino (SDB)

Co-PI: Dott. Luca Bonadies, Ricercatore a tempo determinato tipo A in Pediatria, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino (SDB)

8) **DESCRIZIONE DEL PROGETTO:**

a. **Background del progetto**

La nascita pretermine è un evento frequente, si verifica in circa il 10% delle gravidanze. Anche se oggi giorno le nascite molto pretermine ed estremamente pretermine si verificano meno frequentemente, ogni anno 1,1% dei neonati nasce a meno di 28 settimane di età postmestruale (PMA) e con un peso alla nascita inferiore a 1500 g, definito come peso alla nascita molto basso (VLBW).

I recenti progressi nell'assistenza neonatale hanno permesso a un numero maggiore di bambini di sopravvivere a nascite estremamente pretermine, dando origine a più bambini con morbidità legate alla prematurità come la displasia broncopolmonare (BPD) o malattia respiratoria cronica della prematurità. Tuttavia, gli sforzi per ridurre al minimo il danno polmonare non hanno ridotto l'incidenza della BPD.

Anche i neonati VLBW a cui non è stata diagnosticata la BPD possono manifestare un certo grado di anomalia polmonare durante l'infanzia e l'età adulta, suggerendo la presenza di una malattia polmonare cronica della prematurità. La loro scarsa funzionalità polmonare comporta il rischio di un fenotipo simile alla malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) più avanti nella vita. Da qui la crescente attenzione al monitoraggio della salute polmonare e della funzionalità respiratoria nei soggetti nati prematuri fino all'età adulta.

La BPD è una malattia multifattoriale che si ritiene si sviluppi già in utero, come suggerito dagli studi di metabolomica sul liquido amniotico. Ciò fa parte di un quadro patogenetico più ampio in cui fattori pre- e post-natali agiscono su polmoni immaturi, rendendoli altamente vulnerabili all'infiammazione, alle lesioni dirette e indirette con conseguente alterato sviluppo, predisponendoli quindi alla BPD.

I bambini nati estremamente prematuri, e soprattutto quelli con BPD, corrono un rischio maggiore di sequele respiratorie sia a breve (infezioni respiratorie severe) che a lungo termine (ridotta funzionalità polmonare). Una delle principali preoccupazioni per i neonatologi ed i pediatri è l'attuale mancanza di trattamenti per i sintomi della malattia polmonare cronica e delle sue riacutizzazioni.

In aggiunta, gli stessi soggetti sono ad aumentato rischio per numerose altre problematiche nel medio termine:

- più frequenti riospedalizzazioni, soprattutto per sintomi respiratori, con infezioni respiratorie più severe;
- esiti neurologici avversi;
- disturbi neuropsichiatrici durante l'infanzia;
- problematiche nutrizionali e dello sviluppo staturale ponderale;
- ipertensione polmonare;

Più recenti evidenze hanno inoltre mostrato come la prematurità importante sia una patologia che non si esaurisce con l'infanzia, ma comporta nell'età adulta malattie croniche non trasmissibili come:

- cardiopatia ischemica, con un aumento del 53% del rischio nella fascia di età tra i 30 ed i 43 anni.
- ipertensione, con un rischio 4 volte maggiore di riscontro di valori aumentati della pressione sistolica e di circa 2 volte maggiore di aumento dei valori di pressione diastolica.
- livelli elevati di glucosio a digiuno, di insulinemia e aumentati indici di insulino-resistenza,
- aumentato colesterolo totale, con un Hazard Ratio maggiore di 2 nei soggetti nati maggiormente pretermine,
- possibile insufficienza renale cronica, con evidenza di dimensioni renali ridotte per lunghezza e volume, ridotta filtrazione glomerulare ed aumento del rapporto microalbuminuria/creatinina urinario.

Il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino e la UOC di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale sono riconosciuti internazionalmente tra i centri più esperti nella gestione precoce e nel follow up dei pazienti ex pretermine affetti da malattia respiratoria cronica della prematurità. Questo alla luce delle numerose pubblicazioni e degli svariati inviti a congressi internazionali con argomenti riguardanti l'evoluzione respiratoria di questi soggetti e più recentemente riguardo le nuove prospettive terapeutiche e preventive per la BPD.

Accanto a ciò, la duratura collaborazione con l'Istituto di Ricerca Pediatrico (IRP), presso cui lavorano numerosi docenti e ricercatori dell'Università di Padova appartenenti a questo Centro Studi, ha permesso negli anni di sviluppare nuove opzioni terapeutiche per le problematiche legate alla prematurità, modelli di patologia sempre più affidabili su cui testare queste nuove opportunità di trattamento e nuovi marcatori predittivi di patologia. Questo approccio collaborativo di ricerca traslazionale appare come un grande punto di forza del nostro ateneo, e l'istituzione del Centro Studi porterà ad un ulteriore rafforzamento della collaborazione tra Università, IRP ed Azienda Ospedaliera, con l'opportunità di un ulteriore allargamento degli orizzonti di ricerca grazie al coinvolgimento di nuovi specialisti e ricercatori.

Inoltre, sta sempre più crescendo l'importanza della transizione delle cure di questi soggetti verso i medici dell'adulto, la già presente collaborazione con questi colleghi sarà ulteriormente rinsaldata ed allargata a nuove figure grazie al Centro Studi, che di conseguenza garantirà migliori cure per il paziente e nuove evidenze scientifiche nell'ambito.

a. Obiettivi del progetto

La malattia respiratoria cronica della prematurità è identificata come una malattia rara (Orphanet ORPHACODE: 70589), attualmente priva di predittori, opzioni terapeutiche scarse da effetti collaterali e la cui presa in carico richiede un approccio globale e multidisciplinare.

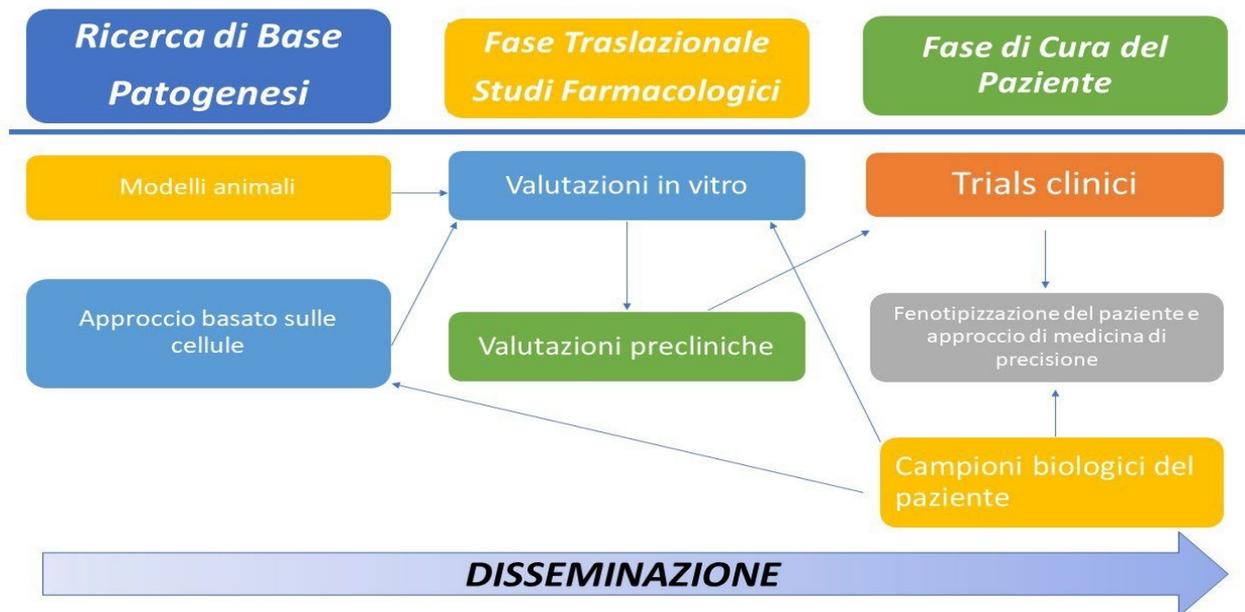
Con l'istituzione del Centro Studi ci prefissiamo quindi multipli obiettivi.

- 2) Una migliore comprensione della patogenesi della malattia, mediante:
 - a. Applicazione di valutazioni –omiche, di cui soprattutto la valutazione metabolomica, per comprendere al meglio le cascate fisiopatologiche coinvolte nella genesi della BPD. Questo permetterebbe di:
 - i. identificare precocemente i pazienti a rischio;
 - ii. Ipotizzare nuovi approcci terapeutici;
 - iii. Sviluppare nuovi modelli di patologia alterando i target individuati;
 - b. Sviluppo di nuovi modelli di malattia per valutare l'effetto delle nuove opzioni terapeutiche, tale approccio viene sviluppato con:
 - i. Modelli animali di patologia che comprendano differenti tipi di insulto patogenetico ed eventualmente differenti animali;
 - ii. Modelli cellulari di patologia, con nuovi approcci come gli organoidi, che permettano di studiare nello specifico le singole peculiarità della BPD;
 - c. Comprendere meglio i meccanismi sottostanti la progressione della patologia e le sue comorbidità in età giovanile, adulta ed anziana, per fare ciò in questa popolazione sarà necessario:
 - i. Effettuare valutazioni con scienze –omiche comparate con soggetti sani;
 - ii. Effettuare valutazioni cliniche e laboratoristiche per identificare aspetti caratteristici di questa popolazione;
 - iii. Ottenere campioni biologici, cellulari e fluidi da sottoporre a valutazioni istopatologiche e laboratoristiche in paziente di diverse fasce di età;
- 3) Attuare una valutazione multidisciplinare dei soggetti affetti sia in epoca pediatrica che adulta, per fare ciò il centro studi si prefigge di strutturare progressivamente nel tempo un servizio di follow-up multidisciplinare integrato per i soggetti con malattia respiratoria cronica della prematurità severa, con lo scopo di:
 - a. Fornire un servizio multidisciplinare organizzato a questi pazienti;
 - b. Attuare un monitoraggio più capillare ed integrato del quadro clinico e laboratoristico di questa popolazione;
 - c. Ridurre i tempi di fruizione del servizio da parte di questa popolazione;
 - d. Ridurre i costi sanitari e non conseguenti ai multipli accessi sanitari non integrati;
 - e. Fornire un punto di riferimento unico ai soggetti con problematiche multiple;
 - f. Favorire una adeguata transizione dall'ambito pediatrico a quello dell'adulto ai pazienti affetti da BPD;
 - g. Sensibilizzare i medici dell'adulto riguardo le problematiche conseguenti alla nascita prematura e alla malattia respiratoria cronica del prematuro;
- 3) Valutare nuove opzioni terapeutiche e preventive, a tale scopo il centro studi si prefigge di:
 - a. Prendere parte a studi clinici con nuove opzioni terapeutiche e preventive, alcuni di questi sono già in atto o saranno presto attivi presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino ed includono:

- i. Uno studio di fase 1 (attivato nell'Ottobre 2023) per la prevenzione della BPD mediante la somministrazione intratracheale di vescicole extracellulari derivate da cellule staminali mesenchimali (studio sviluppato a Padova anche nel percorso preclinico);
 - ii. Uno studio di fase 2 per la prevenzione della BPD mediante l'infusione endovenosa continua di IGF-1 ricombinante;
 - iii. Uno studio di fase 3 per la prevenzione della BPD mediante la somministrazione intratracheale della proteina SP-D ricombinante del surfattante (in fase di attivazione);
 - b. Valutare la risposta a trattamenti sistemici ed inalatori utilizzati per altre patologie respiratorie croniche in soggetti pediatrici e adulti affetti da BPD;
 - c. Valutare l'implementazione di interventi di corretti stili di vita nel migliorare il decorso della patologia;
- 4) Monitorare le funzioni d'organo dei soggetti per identificare e trattare precocemente eventuali complicanze, il centro studi si prefigge di fare ciò integrando accertamenti già attuati di routine nei soggetti affetti da BPD con altri accertamenti che, alla luce delle nuove evidenze riguardo le complicanze a lungo termine, appaiono necessari e utili nel monitoraggio di questa popolazione.
Questi accertamenti includono:
 - a. Spirometria con eventuale valutazione della risposta al broncodilatatore;
 - b. Valutazione dell'esalato;
 - c. Ecocardiografia;
 - d. Monitoraggio ematochimico della funzionalità renale, dell'equilibrio lipidico e glucidico, del danno epatico;
 - e. Monitoraggio della pressione arteriosa;
 - f. Applicazione di altre metodiche di imaging (es. TC torace, RMN torace, cardioRMN) nei casi più complessi;
- 5) Sviluppare fogli informativi, siti internet, applicazioni digitali per i pazienti, questo approccio avrà per il centro Studi il duplice vantaggio:
 - a. Dapprima di una più adeguata, completa e comprensibile informazione per i pazienti
 - b. Secondariamente può fungere da attrattiva per pazienti provenienti da altre regioni che non abbiano un servizio di presa in carico multispecialistico per questi soggetti, aumentando la popolazione di affetti seguita dal centro, focalizzando le risorse per la gestione di una patologia rara in centri di eccellenza.
- 6) Divulgazione dei risultati scientifici, i risultati delle valutazioni ai punti precedenti daranno modo al Centro Studi di produrre evidenze scientifiche significative con conseguente possibilità di:
 - a. Presentazione dei risultati a congressi nazionali ed internazionali;
 - b. Pubblicazione dei risultati su interviste internazionali peer-reviewed indicizzate;
 - c. Divulgazione alla popolazione laica;
 - d. Attrazione di fondi di ricerca da parte di enti nazionali, internazionali e aziende farmaceutiche;
- 7) Strutturare una valutazione più comprensiva dei soggetti affetti da BPD può permettere inoltre l'affiliazione del centro a network internazionali, tali network possono essere network già esistenti come i network comprendenti più patologie tra cui il LUNG dell'European Registry Network (ERN), oppure può permettere la creazione assieme a centri di eccellenza internazionali di nuovi network malattia specifici, anche grazie alla partecipazione dei membri del CS in Società Scientifiche Internazionali. Attualmente, infatti secondo Orphanet non esiste un centro di riferimento specifico per la BPD, e l'unico centro multipatologia indicato come riferimento è il centro CPI: Excellence Cluster Cardio Pulmonary System (Med. Klinik und Poliklinik II des UKGM am Standort Gießen, Germany).

- a. A tale scopo il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino è già parte del Network Pelican, una rete di collaborazione di ricerca clinica europea composta da ricercatori clinici, esperti di ricerca traslazionale e rappresentanti dei pazienti, lanciata nel 2020 dalla European Respiratory Society (ERS) allo scopo di strutturare una raccolta dati omogenea su scala internazionale nel monitoraggio dei soggetti adulti con BPD.

La struttura del Centro Studi prevede un approccio traslazionale ("from bench to bed side") che include diversi livelli di ricerca preclinica e clinica finalizzati al miglioramento e alla personalizzazione delle cure per i soggetti affetti da BPD. Tale struttura è riassumibile nella figura sotto.



Riteniamo che formalizzare questa attività specialistica assistenziale e di ricerca in un centro studi consenta di:

- 1) sviluppare linee di ricerca innovative al fine di accrescere le conoscenze sulla patogenesi, il trattamento e le conseguenze della BPD
- 2) di armonizzare le risorse tecnologiche già esistenti e definire in modo pragmatico investimenti ed allocazione di future risorse
- 3) di incrementare la visibilità internazionale permettendo ai ricercatori di presentarsi all'interno di un contenitore comune nel rispetto dell'identità di ciascun Dipartimento
- 4) di interagire con il mondo dell'industria farmaceutica, le associazioni dei pazienti e gli enti pubblici
- 5) di sviluppare sinergie con altri centri e network internazionali per lo studio di questa patologia, accrescendo la visibilità della nostra università

I Dipartimenti SDB (capofila), DNS, DCTV, DIMED e l'Istituto di Ricerca Pediatrico.

| NOME E COGNOME DEL PARTECIPANTE | SETTORE SCIENTIFICO-DISCIPLINARE DI APPARTENENZA | DIPARTIMENTO DI APPARTENENZA |
|-----------------------------------|--|------------------------------|
| Prof. Eugenio Baraldi | MEDS-20/A | SDB |
| Dott. Luca Bonadies | MEDS-20/A | SDB |
| Prof. Daniele Trevisanuto | MEDS-20/A | SDB |
| Dott. Lorenzo Zanetto | MEDS-20/A | SDB |
| Dott.ssa Laura Moschino | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott.ssa Giovanna Verlato | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott.ssa Elena Priante | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott.ssa Maria Elena Cavicchiolo | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott.ssa Nicoletta Doglioni | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott.ssa Silvia Guiducci | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott.ssa Mariella Magarotto | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott.ssa Nicoletta Mainini | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott.ssa Marta Meneghelli | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott.ssa Sabrina Salvadori | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott. Daniel Nardo | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Dott. Enrico Valerio | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Prof.ssa Silvia Carraro | MEDS-20/A | SDB |
| Dott.ssa Valentina Agnese Ferraro | MEDS-20/A | SDB |
| Dott. Giuseppe Giordano | BIOS-08/A | SDB |
| Dott. Matteo Stocchero | BIOS-08/A | SDB |
| Prof.ssa Michela Pozzobon | BIOS-10/A | SDB |
| Prof. Giovanni Di Salvo | MEDS-20/A | SDB |
| Prof. Biagio Castaldi | MEDS-20/A | SDB |
| Prof. Daniele Donà | MEDS-20/A | SDB |
| Dr.ssa Giulia Soravia | MEDS-26/C | SDB |
| Prof. Stefano Sartori | MEDS-20/B | SDB |
| Prof. Enrico Vidal | MEDS-20/A | SDB (Ospedaliero) |
| Prof.ssa Mara Cananzi | MEDS-20/A | SDB |
| Prof. Roberto Tozzi | MEDS-21/A | SDB |
| Prof. Erich Cosmi | MEDS-21/A | SDB |
| Prof. Silvia Visentin | MEDS-21/A | SDB |
| Dr.ssa Paola Veronese | MEDS-21/A | SDB (Ospedaliero) |
| Prof. Andrea Porzionato | MEDS-04/A | DNS |
| Prof. Raffaele Parrozzani | MEDS-17/A | DNS |
| Prof. Andrea Vianello | MEDS-07/A | DCTV |
| Prof. Stefano Masiero | MEDS-19/B | DNS |
| Prof. Michela Gatta | MEDS-20/B | SDB |
| Dr.ssa Monica Zuliani | MEDS-22/A | DNS (Ospedaliero) |
| Dr.ssa Benedetta Giorgi | MEDS-22/A | DNS (Ospedaliero) |
| Prof. Andrea Dell'Amore | MEDS-13/A | DCTV |
| Prof. Edoardo Stellini | MEDS-16/A | DNS |

I partecipanti al progetto includono anche medici ospedalieri non universitari con importanti competenze nella gestione di una parte del percorso dei soggetti nati prematuri. La loro expertise risulterà come un valore aggiunto per l'equipe del Centro Studi sia per gli aspetti di assistenza che di ricerca.

Pubblicazioni del centro UNIPD relative alla malattia respiratoria cronica della prematurità

Pubblicazioni del Dipartimento SDB relative alla malattia respiratoria cronica della prematurità

1. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1946-55. doi: 10.1056/NEJMra067279. PMID: 17989387.
2. Bonadies L, Zaramella P, Porzionato A, Muraca M, Baraldi E. Bronchopulmonary dysplasia: what's new on the horizon? *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Aug;2(8):549-551. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30181-0. Epub 2018 Jun 27. PMID: 30119711.
3. Moschino L, Stocchero M, Filippone M, Carraro S, Baraldi E. Longitudinal Assessment of Lung Function in Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia from Birth to Adulthood. The Padova BPD Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jul 1;198(1):134-137. doi: 10.1164/rccm.201712-2599LE. PMID: 29470928.
4. Filippone M, Bonetto G, Cherubin E, Carraro S, Baraldi E. Childhood course of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia. *JAMA*. 2009 Oct 7;302(13):1418-20. doi: 10.1001/jama.2009.1419. PMID: 19809022.
5. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer WM, Bolton CE, Boyd J, Buchvald F, Del Cerro MJ, Colin AA, Ersu R, Greenough A, Gremmen C, Halvorsen T, Kamphuis J, Kotecha S, Rooney-Otero K, Schulzke S, Wilson A, Rigau D, Morgan RL, Tonia T, Roehr CC, Pijnenburg MW. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2020 Jan 2;55(1):1900788. doi: 10.1183/13993003.00788-2019. PMID: 31558663.
6. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 1;171(1):68-72. doi: 10.1164/rccm.200403-298OC. Epub 2004 Oct 11. PMID: 15477497.
7. Bonadies L, Papi A, Baraldi E. Is bronchopulmonary dysplasia in adult age a novel COPD endotype? *Eur Respir J*. 2022 Sep 29;60(3):2200984. doi: 10.1183/13993003.00984-2022. PMID: 36175025.
8. Bonadies L, Nardo D, Baraldi E. Is a New Era Coming for Bronchopulmonary Dysplasia Prevention With Corticosteroids? *JAMA Pediatr*. 2021 Oct 1;175(10):1079. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1858. PMID: 34228111.
9. Bonadies L, Zaramella P, Porzionato A, Perilongo G, Muraca M, Baraldi E. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Clin Med*. 2020 May 20;9(5):1539. doi: 10.3390/jcm9051539. PMID: 32443685; PMCID: PMC7290764
10. Porzionato A, Zaramella P, Dedja A, Guidolin D, Bonadies L, Macchi V, Pozzobon M, Jurga M, Perilongo G, De Caro R, Baraldi E, Muraca M. Intratracheal administration of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles reduces lung injuries in a chronic rat model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 May 1;320(5):L688-L704. doi: 10.1152/ajplung.00148.2020. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33502939.
11. Porzionato A, Zaramella P, Dedja A, Guidolin D, Van Wemmel K, Macchi V, Jurga M, Perilongo G, De Caro R, Baraldi E, Muraca M. Intratracheal administration of clinical-grade mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles reduces lung injury in a rat model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*.

2019 Jan 1;316(1):L6-L19. doi: 10.1152/ajplung.00109.2018. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30284924.

12. Filippone M, Bonetto G, Corradi M, Frigo AC, Baraldi E. Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very pre-term. *Eur Respir J*. 2012 Nov;40(5):1253-9. doi: 10.1183/09031936.00185511. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22408207.
13. Filippone M, Carraro S, Baraldi E. From BPD to COPD? The hypothesis is intriguing but we lack lung pathology data in humans. *Eur Respir J*. 2010 Jun;35(6):1419-20; author reply 1420. doi: 10.1183/09031936.00013310. PMID: 20513917.
14. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet*. 2003 Mar 1;361(9359):753-4. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12633-5. PMID: 12620742.
15. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zacchello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):149-55. doi: 10.1164/ajrccm.155.1.9001304. PMID: 9001304.
16. Bonadies L, Cavicchiolo ME, Priante E, Moschino L, Baraldi E. Prematurity and BPD: what general pediatricians should know. *Eur J Pediatr*. 2023 Apr;182(4):1505-1516. doi: 10.1007/s00431-022-04797-x. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36763190; PMCID: PMC10167192.
17. Carraro S, Giordano G, Pirillo P, Maretti M, Reniero F, Cogo PE, Perilongo G, Stocchero M, Baraldi E. Airway metabolic anomalies in adolescents with bronchopulmonary dysplasia: new insights from the metabolomic approach. *J Pediatr*. 2015 Feb;166(2):234-9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.08.049. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25294602.
18. Moschino L, Bonadies L, Baraldi E. Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Nov;56(11):3499-3508. doi: 10.1002/ppul.25380. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33729686; PMCID: PMC8597033.
19. Moschino L, Nardo D, Bonadies L, Stocchero M, Res G, Priante E, Salvadori S, Baraldi E. Intra-tracheal surfactant/budesonide versus surfactant alone: Comparison of two consecutive cohorts of extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Jul;56(7):2114-2124. doi: 10.1002/ppul.25415. Epub 2021 May 4. PMID: 33942570; PMCID: PMC8251959.
20. Loi B, Vigo G, Baraldi E, Raimondi F, Carnielli VP, Mosca F, De Luca D. Lung Ultrasound to Monitor Extremely Preterm Infants and Predict Bronchopulmonary Dysplasia. A Multicenter Longitudinal Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jun 1;203(11):1398-1409. doi: 10.1164/rccm.202008-3131OC. PMID: 33352083.
21. Bisaccia P, Magarotto F, D'Agostino S, Dedja A, Barbon S, Guidolin D, Liboni C, Angioni R, De Lazzari G, Caicci F, Viola A, Jurga M, Kundrotas G, Stevens D, Mancuso D, Gramegna E, Seitaj B, Kashyap R, De Vos B, Macchi V, Baraldi E, Porzionato A, De Caro R, Muraca M, Pozzobon M. Extracellular Vesicles From Mesenchymal Umbilical Cord Cells Exert Protection Against Oxidative Stress and Fibrosis in a Rat Model of Bronchopulmonary Dysplasia. *Stem Cells Transl Med*. 2024 Jan 12;13(1):43-59. doi: 10.1093/stcltm/szad070. PMID: 37963808; PMCID: PMC10785219.
22. Bonadies L, Moschino L, Valerio E, Giordano G, Manzoni P, Baraldi E. Early Biomarkers of Bronchopulmonary Dysplasia: A Quick Look to the State of the Art. *Am J Perinatol*. 2022 Dec;39(S 01):S26-S30. doi: 10.1055/s-00421758867. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36470296.

23. Bonadies L, Baraldi E. World Prematurity Day: the long journey of the preterm lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Nov 1;321(5):L970-L973. doi: 10.1152/ajplung.00413.2021. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34643093.
24. Moschino L, Carraro S, Baraldi E. Early-life origin and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Feb;31 Suppl 24:16-18. doi: 10.1111/pai.13157. PMID: 32017219.
25. Galderisi A, Calabrese F, Fortarezza F, Abman S, Baraldi E. Airway Histopathology of Adolescent Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2019 Aug;211:215-218. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.04.006. Epub 2019 May 7. PMID: 31076230.
26. Baraldi E, Giordano G, Stocchero M, Moschino L, Zaramella P, Tran MR, Carraro S, Romero R, Gervasi MT. Untargeted Metabolomic Analysis of Amniotic Fluid in the Prediction of Preterm Delivery and Bronchopulmonary Dysplasia. *PLoS One*. 2016 Oct 18;11(10):e0164211. doi: 10.1371/journal.pone.0164211. PMID: 27755564; PMCID: PMC5068788.
27. Fortuna M, Carraro S, Temporin E, Berardi M, Zanconato S, Salvadori S, Lago P, Frigo AC, Filippone M, Baraldi E. Mid-childhood lung function in a cohort of children with "new bronchopulmonary dysplasia". *Pediatr Pulmonol*. 2016 Oct;51(10):1057-1064. doi: 10.1002/ppul.23422. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27077215.
28. Priante E, Moschino L, Mardegan V, Manzoni P, Salvadori S, Baraldi E. Respiratory Outcome after Preterm Birth: A Long and Difficult Journey. *Am J Perinatol*. 2016 Sep;33(11):1040-2. doi: 10.1055/s-0036-1586172. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27603531.
29. Bozzetto S, Carraro S, Tomasi L, Berardi M, Zanconato S, Baraldi E. Health-related quality of life in adolescent survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Respirology*. 2016 Aug;21(6):1113-7. doi: 10.1111/resp.12811. Epub 2016 May 31. PMID: 27245483.
30. Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, El Mazloum D, Baraldi E. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev*. 2013 Oct;89 Suppl 3:S3-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.07.015. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23932350.
31. Baraldi E, Carra S, Vencato F, Filippone M, Trevisanuto D, Milanese O, Pinello M, Zanardo V, Zacchello F. Home oxygen therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia: a prospective study. *Eur J Pediatr*. 1997 Nov;156(11):878-82. doi: 10.1007/s004310050735. PMID: 9392405.