

PROGETTO DI RICERCA

Clinical study on the relationship between biomarkers associated with aging, inflammation, bone remodeling, motor capacity, and the risk of developing osteoporosis and osteoarthritis.

(Studio clinico sulla relazione tra biomarcatori associati all'invecchiamento, all'infiammazione, al rimodellamento osseo, alla capacità motoria e il rischio d'insorgenza di osteoporosi e artrosi)

Tutor: Prof. Nicola Baldini (DIBINEM, Alma Mater Studiorum Università di Bologna)

Premessa: L'attività di ricerca sarà svolta presso l'IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR) nell'ambito del progetto "Targeting the intratumoral microbiota to reverse therapeutic resistance in lethal prostate cancers" PRIN 2022.

Descrizione breve dell'attività di ricerca

L'invecchiamento della popolazione pone sfide ma offre opportunità per la società. L'Italia, con il 23% di over 65 e alta aspettativa di vita, è un caso emblematico e un potenziale laboratorio per soluzioni innovative di salute e assistenza per gli anziani. Tra le patologie più diffuse legate all'età vi sono artrosi e osteoporosi, soprattutto nelle donne oltre 75 anni. Le fratture osteoporotiche causano grave disabilità e alti costi sociali. Il trattamento si basa su chirurgia e terapie sintomatiche, dai costi però molto elevati. È quindi fondamentale studiare queste patologie, in particolare identificando nuovi biomarcatori per la stratificazione del rischio, al fine di sviluppare strategie preventive e terapeutiche efficaci per migliorare la qualità di vita degli anziani. Il progetto prevede l'arruolamento di pazienti con osteoporosi e artrosi, l'analisi di biomarcatori e microbioma intestinale e la correlazione con progressione, multimorbidità e rischio di frattura.

Population aging poses challenges but also opportunities for society. Italy, with 23% of people over 65 and high life expectancy, is an emblematic case and a potential laboratory for innovative health and care solutions for the elderly. Among the most widespread age-related diseases are osteoarthritis and osteoporosis, especially in women over 75 years old. Osteoporotic fractures lead to severe disability and high social costs. Treatment relies on surgery and symptom therapies, but costs are very high. It is therefore essential to study these diseases, particularly by identifying new biomarkers for risk stratification, in order to develop effective preventive and therapeutic strategies to improve the elderly's quality of life. The project involves enrolling patients with osteoporosis and osteoarthritis, analyzing biomarkers and gut microbiome, and correlating them with disease progression, multimorbidity and fracture risk.

Introduzione

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno globale che comporta sfide e opportunità per le società avanzate di tutto il mondo. Esso è causato dalla riduzione della fertilità e dall'aumento della sopravvivenza, portando a cambiamenti significativi nella struttura demografica e influenzando aspetti sociali, economici e politici. Tuttavia, l'invecchiamento offre anche possibilità innovative per promuovere il benessere inclusivo dell'intera società. L'Italia è all'avanguardia nell'invecchiamento globale: il 23,3% della popolazione ha infatti oltre 65 anni o più, e il 7,5% ha oltre 80 anni (Divisione della Popolazione delle Nazioni Unite 2020); l'aspettativa di vita nel periodo 2015-20 è una delle più alte al mondo, sia alla nascita (83,3 anni) che a 65 anni (21,1 anni), con attuali livelli molto bassi di fecondità (1,24 figli per donna nel 2020) e una migrazione netta che probabilmente accelera il processo di invecchiamento. Questa posizione, insieme alle straordinarie disparità regionali del paese (Nord vs Sud, Coste vs Interno, Rurali vs Urbani), rende l'Italia un "laboratorio empirico" ideale per affrontare come diverse combinazioni di fattori biologici, clinici, culturali e socioeconomici, insieme a una varietà di risposte istituzionali da parte dei sistemi sanitari

e di assistenza sociale al processo di invecchiamento, stanno portando a risultati individuali e sociali diversi. L'Italia rappresenta quindi un contesto eccezionale per progettare, testare e implementare soluzioni innovative diverse e per adottare diversi modelli di intervento per la prevenzione, la salute e l'assistenza a lungo termine, gli assetti lavorativi, le agende politiche e la diffusione nella società. Secondo l'indagine ISTAT "Aspetti della vita quotidiana", l'artrosi e l'osteoporosi nel 2015 hanno interessato rispettivamente il 15,6% e il 7,3% della popolazione, risultando tra le condizioni croniche più diffuse in Italia. La prevalenza di queste malattie aumenta con l'età ed è nettamente superiore nel sesso femminile. Dopo i 75 anni l'artrosi colpisce quasi il 70% delle donne e quasi il 50% degli uomini e l'osteoporosi quasi il 50% delle donne e circa il 12% degli uomini.

L'osteoporosi è definita come un disturbo scheletrico caratterizzato da una compromissione della resistenza dell'osso che predispone il soggetto ad un aumentato rischio di frattura. La conseguenza clinica più grave è infatti la frattura, che compare a seguito di traumi anche lievi. Le fratture osteoporotiche rappresentano una delle principali cause di disabilità nella popolazione anziana e uno dei maggiori costi sanitari. In assenza di un'incompleta conoscenza dei meccanismi fisiopatologici, il trattamento dell'artrosi e delle fratture da fragilità è basato sulla chirurgia, associato a terapie mediche e fisioterapiche per alleviare i sintomi e rallentare il decorso della malattia. I costi del trattamento chirurgico sono estremamente elevati e in rapida crescita, parallelamente all'invecchiamento della popolazione.

Obiettivo dello studio

In questo progetto si intende valutare il ruolo predittivo dei biomarcatori nelle malattie legate all'età, la multimorbilità, la fragilità e la disabilità, in particolar modo alle malattie muscoloscheletriche associate all'invecchiamento, con particolare riferimento all'osteoporosi e all'artrosi. Ci si soffermerà soprattutto ad analizzare i fattori che hanno un impatto significativo sull'insorgenza e la progressione di queste due malattie al fine di identificare nuovi strumenti di stratificazione del rischio.

Pubblicazioni del proponente (2013-2023)

- [1] D. Granchi, V. Devescovi, L. Pratelli, E. Verri, M. Magnani, O. Donzelli, N. Baldini, Serum levels of fibroblast growth factor 2 in children with orthopedic diseases: potential role in predicting bone healing, *J Orthop Res*, 31 (2013) 249-256.
- [2] S. Avnet, G. Di Pompo, S. Lemma, M. Salerno, F. Perut, G. Bonuccelli, D. Granchi, N. Zini, N. Baldini, V-ATPase is a candidate therapeutic target for Ewing sarcoma, *Biochim Biophys Acta*, 1832 (2013) 1105-1116.
- [3] S. Avnet, M. Salerno, N. Zini, M. Alberghini, D. Gibellini, N. Baldini, Sustained autocrine induction and impaired negative feedback of osteoclastogenesis in CD14(+) cells of giant cell tumor of bone, *Am J Pathol*, 182 (2013) 1357-1366.
- [4] S.R. Baglio, V. Devescovi, D. Granchi, N. Baldini, MicroRNA expression profiling of human bone marrow mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation reveals Osterix regulation by miR-31, *Gene*, 527 (2013) 321-331.
- [5] F. Boriani, N. Baldini, The effect of perineurotomy on nerve regeneration in diabetic rats: how to export it to the clinical setting?, *Plast Reconstr Surg*, 131 (2013) 929e-930e.
- [6] M. Cadossi, E. Chiarello, L. Savarino, G. Tedesco, N. Baldini, C. Faldini, S. Giannini, A comparison of hemiarthroplasty with a novel polycarbonate-urethane acetabular component for displaced intracapsular fractures of the femoral neck: a randomised controlled trial in elderly patients, *Bone Joint J*, 95-B (2013) 609-615.
- [7] S. Ferrari, F. Perut, F. Fagioli, A. Brach Del Prever, C. Meazza, A. Parafioriti, P. Picci, M. Gambarotti, S. Avnet, N. Baldini, S. Fais, Proton pump inhibitor chemosensitization in human osteosarcoma: from the bench to the patients' bed, *J Transl Med*, 11 (2013) 268.
- [8] C. Fotia, G.M. Messina, G. Marletta, N. Baldini, G. Ciapetti, Hyaluronan-based pericellular matrix: substrate electrostatic charges and early cell adhesion events, *Eur Cell Mater*, 26 (2013) 133-149; discussion 149.
- [9] U. Khan, F. Boriani, N. Baldini, Orthoplastics: an evolving concept for integrated surgical care of complex limb trauma and abnormality, *Plast Reconstr Surg*, 131 (2013) 313e-314e.
- [10] F. Perut, G. Filardo, E. Mariani, A. Cenacchi, L. Pratelli, V. Devescovi, E. Kon, M. Marcacci, A. Facchini, N. Baldini, D. Granchi, Preparation method and growth factor content of platelet concentrate influence the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells, *Cytotherapy*, 15 (2013) 830-839.

- [11] [M. Salerno, S. Avnet, G. Bonuccelli, A. Eramo, R. De Maria, M. Gambarotti, G. Gamberi, N. Baldini, Sphere-forming cell subsets with cancer stem cell properties in human musculoskeletal sarcomas, *Int J Oncol*, 43 (2013) 95-102.
- [12] L. Savarino, M. Cadossi, E. Chiarello, N. Baldini, S. Giannini, Do ion levels in metal-on-metal hip resurfacing differ from those in metal-on-metal THA at long-term followup?, *Clin Orthop Relat Res*, 471 (2013) 2964-2971.
- [13] G. Bonuccelli, S. Avnet, G. Grisendi, M. Salerno, D. Granchi, M. Dominici, K. Kusuzaki, N. Baldini, Role of mesenchymal stem cells in osteosarcoma and metabolic reprogramming of tumor cells, *Oncotarget*, 5 (2014) 7575-7588.
- [14] M. Cadossi, G. Tedesco, L. Savarino, N. Baldini, A. Mazzotti, M. Greco, S. Giannini, Effect of acetabular cup design on metal ion release in two designs of metal-on-metal hip resurfacing, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 102 (2014) 1595-1601.
- [15] G. Di Pompo, F. Poli, M. Mandrone, B. Lorenzi, L. Roncuzzi, N. Baldini, D. Granchi, Comparative "in vitro" evaluation of the antiresorptive activity residing in four Ayurvedic medicinal plants. *Hemidesmus indicus* emerges for its potential in the treatment of bone loss diseases, *J Ethnopharmacol*, 154 (2014) 462-470.
- [16] C. Fotia, A. Massa, F. Boriani, N. Baldini, D. Granchi, Hypoxia enhances proliferation and stemness of human adipose-derived mesenchymal stem cells, *Cytotechnology*, 67 (2015) 1073-1084.
- [17] A. Margara, F. Boriani, D. Granchi, N. Baldini, Is the high superior tension technique an equivalent substitute for progressive tension sutures in postbariatric abdominoplasty? A comparison prospective study, *Plast Reconstr Surg*, 133 (2014) 544-549.
- [18] F. Perut, S. Avnet, C. Fotia, S.R. Baglio, M. Salerno, S. Hosogi, K. Kusuzaki, N. Baldini, V-ATPase as an effective therapeutic target for sarcomas, *Exp Cell Res*, 320 (2014) 21-32.
- [19] L. Roncuzzi, F. Pancotti, N. Baldini, Involvement of HIF-1 α activation in the doxorubicin resistance of human osteosarcoma cells, *Oncol Rep*, 32 (2014) 389-394.
- [20] M. Salerno, S. Avnet, G. Bonuccelli, S. Hosogi, D. Granchi, N. Baldini, Impairment of lysosomal activity as a therapeutic modality targeting cancer stem cells of embryonal rhabdomyosarcoma cell line RD, *PLoS One*, 9 (2014) e110340.
- [21] L. Savarino, M. Cadossi, E. Chiarello, C. Fotia, M. Greco, N. Baldini, S. Giannini, How do metal ion levels change over time in hip resurfacing patients? A cohort study, *ScientificWorldJournal*, 2014 (2014) 291925.
- [22] E. Torreggiani, F. Perut, L. Roncuzzi, N. Zini, S.R. Baglio, N. Baldini, Exosomes: novel effectors of human platelet lysate activity, *Eur Cell Mater*, 28 (2014) 137-151; discussion 151.
- [23] L. Savarino, C. Fotia, L. Roncuzzi, M. Greco, M. Cadossi, N. Baldini, S. Giannini, Does chronic raise of metal ion levels induce oxidative DNA damage and hypoxia-like response in patients with metal-on-metal hip resurfacing?, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 105 (2017) 460-466.
- [24] C. Fotia, S. Avnet, K. Kusuzaki, L. Roncuzzi, N. Baldini, Acridine Orange is an Effective Anti-Cancer Drug that Affects Mitochondrial Function in Osteosarcoma Cells, *Curr Pharm Des*, 21 (2015) 4088-4094.
- [25] F. Perut, F. Carta, G. Bonuccelli, G. Grisendi, G. Di Pompo, S. Avnet, F.V. Sbrana, S. Hosogi, M. Dominici, K. Kusuzaki, C.T. Supuran, N. Baldini, Carbonic anhydrase IX inhibition is an effective strategy for osteosarcoma treatment, *Expert Opin Ther Targets*, 19 (2015) 1593-1605.
- [26] S.R. Baglio, K. Rooijers, D. Koppers-Lalic, F.J. Verweij, M. Perez Lanzon, N. Zini, B. Naaijken, F. Perut, H.W. Niessen, N. Baldini, D.M. Pegtel, Human bone marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species, *Stem Cell Res Ther*, 6 (2015) 127.
- [27] G. Di Pompo, M. Salerno, D. Rotili, S. Valente, C. Zwergel, S. Avnet, G. Lattanzi, N. Baldini, A. Mai, Novel histone deacetylase inhibitors induce growth arrest, apoptosis, and differentiation in sarcoma cancer stem cells, *J Med Chem*, 58 (2015) 4073-4079.
- [28] C. Evangelisti, P. Bernasconi, P. Cavalcante, C. Cappelletti, M.R. D'Apice, P. Sbraccia, G. Novelli, S. Prencipe, S. Lemma, N. Baldini, S. Avnet, S. Squarzone, A.M. Martelli, G. Lattanzi, Modulation of TGF β 2 levels by lamin A in U2-OS osteoblast-like cells: understanding the osteolytic process triggered by altered lamins, *Oncotarget*, 6 (2015) 7424-7437.
- [29] [M. Cadossi, A. Mazzotti, N. Baldini, S. Giannini, L. Savarino, New couplings, old problems: Is there a role for ceramic-on-metal hip arthroplasty?, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 104 (2016) 204-209.
- [30] C. Fotia, A. Massa, F. Boriani, N. Baldini, D. Granchi, Prolonged exposure to hypoxic milieu improves the osteogenic potential of adipose derived stem cells, *J Cell Biochem*, 116 (2015) 1442-1453.
- [31] G. Grisendi, C. Spano, N. D'Souza, V. Rasini, E. Veronesi, M. Prapa, T. Petrachi, S. Piccinno, F. Rossignoli, J.S. Burns, S. Fiorcari, D. Granchi, N. Baldini, E.M. Horwitz, V. Guarneri, P. Conte, P. Paolucci, M. Dominici, Mesenchymal progenitors expressing TRAIL induce apoptosis in sarcomas, *Stem Cells*, 33 (2015) 859-869.
- [32] L. Savarino, T. Greggi, K. Martikos, F. Lolli, M. Greco, N. Baldini, Long-term systemic metal distribution in patients with stainless steel spinal instrumentation: a case-control study, *J Spinal Disord Tech*, 28 (2015) 114-118.
- [33] A. Abarrategi, J. Tornin, L. Martinez-Cruzado, A. Hamilton, E. Martinez-Campos, J.P. Rodrigo, M.V. Gonzalez, N. Baldini, J. Garcia-Castro, R. Rodriguez, Osteosarcoma: Cells-of-Origin, Cancer Stem Cells, and Targeted Therapies, *Stem Cells Int*, 2016 (2016) 3631764.

- [34] S. Avnet, S. Lemma, M. Cortini, P. Pellegrini, F. Perut, N. Zini, K. Kusuzaki, T. Chano, G. Grisendi, M. Dominici, A. De Milito, N. Baldini, Altered pH gradient at the plasma membrane of osteosarcoma cells is a key mechanism of drug resistance, *Oncotarget*, 7 (2016) 63408-63423.
- [35] N. Baldini, C. D'Elia, A. Bianco, C. Goracci, M. de Sanctis, M. Ferrari, Lateral approach for sinus floor elevation: large versus small bone window - a split-mouth randomized clinical trial, *Clin Oral Implants Res*, 28 (2017) 974-981.
- [36] N. Baldini, C. D'Elia, M. Clementini, A. Carrillo de Albornoz, M. Sanz, M. De Sanctis, Esthetic Outcomes of Single-Tooth Implant-Supported Restorations Using Metal-Ceramic Restorations with Zirconia or Titanium Abutments: A Randomized Controlled Clinical Study, *Int J Periodontics Restorative Dent*, 36 (2016) e59-66.
- [37] T. Chano, S. Avnet, K. Kusuzaki, G. Bonuccelli, P. Sonveaux, D. Rotili, A. Mai, N. Baldini, Tumour-specific metabolic adaptation to acidosis is coupled to epigenetic stability in osteosarcoma cells, *Am J Cancer Res*, 6 (2016) 859-875.
- [38] G. Ciapetti, G. Di Pompo, S. Avnet, D. Martini, A. Diez-Escudero, E.B. Montufar, M.P. Ginebra, N. Baldini, Osteoclast differentiation from human blood precursors on biomimetic calcium-phosphate substrates, *Acta Biomater*, 50 (2017) 102-113.
- [39] G. Ciapetti, D. Granchi, C. Fotia, L. Savarino, D. Dallari, N. Del Piccolo, D.M. Donati, N. Baldini, Effects of hypoxia on osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells used as a cell therapy for avascular necrosis of the femoral head, *Cytotherapy*, 18 (2016) 1087-1099.
- [40] M. Cortini, A. Massa, S. Avnet, G. Bonuccelli, N. Baldini, Tumor-Activated Mesenchymal Stromal Cells Promote Osteosarcoma Stemness and Migratory Potential via IL-6 Secretion, *PLoS One*, 11 (2016) e0166500.
- [41] C. Errani, A.F. Mavrogenis, L. Cevolani, S. Spinelli, A. Piccioli, G. Maccauro, N. Baldini, D. Donati, Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review, *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 27 (2017) 205-211.
- [42] D. Granchi, R. Caudarella, C. Ripamonti, P. Spinnato, A. Bazzocchi, E. Torreggiani, A. Massa, N. Baldini, Association between markers of bone loss and urinary lithogenic risk factors in osteopenic postmenopausal women, *J Biol Regul Homeost Agents*, 30 (2016) 145-151.
- [43] S. Lemma, S. Avnet, M. Salerno, T. Chano, N. Baldini, Identification and Validation of Housekeeping Genes for Gene Expression Analysis of Cancer Stem Cells, *PLoS One*, 11 (2016) e0149481.
- [44] S. Lemma, M. Sboarina, P.E. Porporato, N. Zini, P. Sonveaux, G. Di Pompo, N. Baldini, S. Avnet, Energy metabolism in osteoclast formation and activity, *Int J Biochem Cell Biol*, 79 (2016) 168-180.
- [45] F. Perut, D. Dallari, N. Rani, N. Baldini, D. Granchi, Cell-based Assay System for Predicting Bone Regeneration in Patient Affected by Aseptic Nonunion and Treated with Platelet Rich Fibrin, *Curr Pharm Biotechnol*, 17 (2016) 1079-1088.
- [46] F.V. Sbrana, M. Cortini, S. Avnet, F. Perut, M. Columbaro, A. De Milito, N. Baldini, The Role of Autophagy in the Maintenance of Stemness and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells, *Stem Cell Rev*, 12 (2016) 621-633.
- [47] E. Torreggiani, L. Roncuzzi, F. Perut, N. Zini, N. Baldini, Multimodal transfer of MDR by exosomes in human osteosarcoma, *Int J Oncol*, 49 (2016) 189-196.
- [48] S. Avnet, G. Di Pompo, T. Chano, C. Errani, A. Ibrahim-Hashim, R.J. Gillies, D.M. Donati, N. Baldini, Cancer-associated mesenchymal stroma fosters the stemness of osteosarcoma cells in response to intratumoral acidosis via NF-kappaB activation, *Int J Cancer*, 140 (2017) 1331-1345.
- [49] S.R. Baglio, T. Lagerweij, M. Perez-Lanzon, X.D. Ho, N. Leveille, S.A. Melo, A.M. Cleton-Jansen, E.S. Jordanova, L. Roncuzzi, M. Greco, M.A.J. van Eijndhoven, G. Grisendi, M. Dominici, R. Bonafede, S.M. Loughheed, T.D. de Gruijl, N. Zini, S. Cervo, A. Steffan, V. Canzonieri, A. Martson, K. Maasalu, S. Koks, T. Wurdinger, N. Baldini, D.M. Pegtel, Blocking Tumor-Educated MSC Paracrine Activity Halts Osteosarcoma Progression, *Clin Cancer Res*, 23 (2017) 3721-3733.
- [50] N. Baldini, A. De Milito, O. Feron, R.J. Gillies, C. Michiels, A.M. Otto, S. Pastorekova, S.F. Pedersen, P.E. Porporato, P. Sonveaux, C.T. Supuran, S. Avnet, Annual Meeting of the International Society of Cancer Metabolism (ISCaM): Metabolic Networks in Cancer, *Front Pharmacol*, 8 (2017) 411.
- [51] F. Boriani, N. Fazio, C. Fotia, L. Savarino, N. Nicoli Aldini, L. Martini, N. Zini, M. Bernardini, N. Baldini, A novel technique for decellularization of allogenic nerves and in vivo study of their use for peripheral nerve reconstruction, *J Biomed Mater Res A*, 105 (2017) 2228-2240.
- [52] F. Boriani, D. Granchi, G. Roatti, L. Merlini, T. Sabattini, N. Baldini, Alpha-lipoic Acid After Median Nerve Decompression at the Carpal Tunnel: A Randomized Controlled Trial, *J Hand Surg Am*, 42 (2017) 236-242.
- [53] F. Boriani, A. Ul Haq, T. Baldini, R. Urso, D. Granchi, N. Baldini, D. Tigani, M. Tarar, U. Khan, Orthoplastic surgical collaboration is required to optimise the treatment of severe limb injuries: A multi-centre, prospective cohort study, *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 70 (2017) 715-722.
- [54] M. Cortini, S. Avnet, N. Baldini, Mesenchymal stroma: Role in osteosarcoma progression, *Cancer Lett*, 405 (2017) 90-99.
- [55] C. D'Elia, N. Baldini, E.F. Cagidiaco, G. Nofri, C. Goracci, M. de Sanctis, Peri-implant Soft Tissue Stability After Single Implant Restorations Using Either Guided Bone Regeneration or a Connective Tissue Graft: A Randomized Clinical Trial, *Int J Periodontics Restorative Dent*, 37 (2017) 413-421.

- [56] G. Di Pompo, S. Lemma, L. Canti, N. Rucci, M. Ponzetti, C. Errani, D.M. Donati, S. Russell, R. Gillies, T. Chano, N. Baldini, S. Avnet, Intratumoral acidosis fosters cancer-induced bone pain through the activation of the mesenchymal tumor-associated stroma in bone metastasis from breast carcinoma, *Oncotarget*, 8 (2017) 54478-54496.
- [57] A. Diez-Escudero, M. Espanol, E.B. Montufar, G. Di Pompo, G. Ciapetti, N. Baldini, M.P. Ginebra, Focus Ion Beam/Scanning Electron Microscopy Characterization of Osteoclastic Resorption of Calcium Phosphate Substrates, *Tissue Eng Part C Methods*, 23 (2017) 118-124.
- [58] D. Granchi, L.M. Savarino, G. Ciapetti, N. Baldini, Biological effects of metal degradation in hip arthroplasties, *Crit Rev Toxicol*, 48 (2018) 170-193.
- [59] D. Granchi, E. Torreggiani, A. Massa, R. Caudarella, G. Di Pompo, N. Baldini, Potassium citrate prevents increased osteoclastogenesis resulting from acidic conditions: Implication for the treatment of postmenopausal bone loss, *PLoS One*, 12 (2017) e0181230.
- [60] I. Kolosenko, S. Avnet, N. Baldini, J. Viklund, A. De Milito, Therapeutic implications of tumor interstitial acidification, *Semin Cancer Biol*, 43 (2017) 119-133.
- [61] S. Lemma, G. Di Pompo, P.E. Porporato, M. Sboarina, S. Russell, R.J. Gillies, N. Baldini, P. Sonveaux, S. Avnet, MDA-MB-231 breast cancer cells fuel osteoclast metabolism and activity: A new rationale for the pathogenesis of osteolytic bone metastases, *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1863 (2017) 3254-3264.
- [62] A. Massa, F. Perut, T. Chano, A. Woloszyk, T.A. Mitsiadis, S. Avnet, N. Baldini, The effect of extracellular acidosis on the behaviour of mesenchymal stem cells in vitro, *Eur Cell Mater*, 33 (2017) 252-267.
- [63] K. Atesok, M. Ochi, N. Baldini, E. Schemitsch, M. Liebergall, Developing Stem Cell-Based Therapeutic Strategies in Orthopaedic Surgery, *Stem Cells Int*, 2018 (2018) 5704192.
- [64] S. Avnet, N. Baldini, L. Brisson, A. De Milito, A.M. Otto, S. Pastorekova, P.E. Porporato, G. Szabadkai, P. Sonveaux, Annual Meeting of the International Society of Cancer Metabolism (ISCaM): Cancer Metabolism, *Front Oncol*, 8 (2018) 329.
- [65] N. Baldini, S. Avnet, The Effects of Systemic and Local Acidosis on Insulin Resistance and Signaling, *Int J Mol Sci*, 20 (2018).
- [66] N. Baldini, E. Torreggiani, L. Roncuzzi, F. Perut, N. Zini, S. Avnet, Exosome-like Nanovesicles Isolated from Citrus limon L. Exert Antioxidative Effect, *Curr Pharm Biotechnol*, 19 (2018) 877-885.
- [67] F. Boriani, N. Fazio, F. Bolognesi, F.A. Pedrini, C. Marchetti, N. Baldini, Noncellular Modification of Acellular Nerve Allografts for Peripheral Nerve Reconstruction: A Systematic Critical Review of the Animal Literature, *World Neurosurg*, 122 (2019) 692-703 e692.
- [68] F. Boriani, A. Margara, D. Granchi, N. Baldini, Negative pressure treatment for improvement of surgical wounds after circumferential thigh lift, *Ann Ital Chir*, 89 (2018) 261-265.
- [69] T. Chano, H. Kita, S. Avnet, S. Lemma, N. Baldini, Prominent role of RAB39A-RXRβ axis in cancer development and stemness, *Oncotarget*, 9 (2018) 9852-9866.
- [70] M. Di Martile, M. Desideri, M.G. Tupone, S. Buglioni, B. Antoniani, C. Mastroiorio, R. Falcioni, V. Ferraresi, N. Baldini, R. Biagini, M. Milella, D. Trisciuglio, D. Del Bufalo, Histone deacetylase inhibitor ITF2357 leads to apoptosis and enhances doxorubicin cytotoxicity in preclinical models of human sarcoma, *Oncogenesis*, 7 (2018) 20.
- [71] E. Gomez-Barrena, N.G. Padilla-Eguiluz, C. Avendano-Sola, C. Payares-Herrera, A. Velasco-Iglesias, F. Torres, P. Rosset, F. Gebhard, N. Baldini, J.C. Rubio-Suarez, E. Garcia-Rey, J. Cordero-Ampuero, J. Vaquero-Martin, F. Chana, F. Marco, J. Garcia-Coiradas, P. Caba-Dessoux, P. de la Cuadra, P. Hernigou, C.H. Flouzat-Lachaniette, F. Gouin, D. Mainard, J.M. Laffosse, M. Kalbitz, I. Marzi, N. Sudkamp, U. Stockle, G. Ciapetti, D.M. Donati, L. Zagra, U. Pazzaglia, G. Zarattini, R. Capanna, F. Catani, A Multicentric, Open-Label, Randomized, Comparative Clinical Trial of Two Different Doses of Expanded hBM-MSCs Plus Biomaterial versus Iliac Crest Autograft, for Bone Healing in Nonunions after Long Bone Fractures: Study Protocol, *Stem Cells Int*, 2018 (2018) 6025918.
- [72] E. Gomez-Barrena, P. Rosset, F. Gebhard, P. Hernigou, N. Baldini, H. Rouard, L. Sensebe, R.M. Gonzalo-Daganzo, R. Giordano, N. Padilla-Eguiluz, E. Garcia-Rey, J. Cordero-Ampuero, J.C. Rubio-Suarez, J. Stanovici, C. Ehrnthaller, M. Huber-Lang, C.H. Flouzat-Lachaniette, N. Chevallier, D.M. Donati, G. Ciapetti, S. Fleury, M.N. Fernandez, J.R. Cabrera, C. Avendano-Sola, T. Montemurro, C. Panaitescu, E. Veronesi, M.T. Rojewski, R. Lotfi, M. Dominici, H. Schrezenmeier, P. Layrolle, Feasibility and safety of treating non-unions in tibia, femur and humerus with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells associated with biphasic calcium phosphate biomaterials in a multicentric, non-comparative trial, *Biomaterials*, 196 (2019) 100-108.
- [73] D. Granchi, R. Caudarella, C. Ripamonti, P. Spinnato, A. Bazzocchi, A. Massa, N. Baldini, Potassium Citrate Supplementation Decreases the Biochemical Markers of Bone Loss in a Group of Osteopenic Women: The Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study, *Nutrients*, 10 (2018).
- [74] K. Kusuzaki, T. Takai, H. Yoshimura, K. Inoue, S. Takai, N. Baldini, Clinical Trial of Radiotherapy After Intravenous Injection of Acridine Orange for Patients with Cancer, *Anticancer Res*, 38 (2018) 481-489.
- [75] S. Lemma, S. Avnet, M.J. Meade, T. Chano, N. Baldini, Validation of Suitable Housekeeping Genes for the Normalization of mRNA Expression for Studying Tumor Acidosis, *Int J Mol Sci*, 19 (2018).

- [76] F.A. Pedrini, F. Boriani, F. Bolognesi, N. Fazio, C. Marchetti, N. Baldini, Cell-Enhanced Acellular Nerve Allografts for Peripheral Nerve Reconstruction: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature, *Neurosurgery*, (2018).
- [77] F. Perut, F.V. Sbrana, S. Avnet, A. De Milito, N. Baldini, Spheroid-based 3D cell cultures identify salinomycin as a promising drug for the treatment of chondrosarcoma, *J Orthop Res*, (2018).
- [78] G. Rossi, M. Salerno, D. Granchi, E. Cenni, G. Facchini, N. Baldini, Change in FGF-2 circulating levels after arterial embolization in patients with bone metastases, *Neoplasma*, 65 (2018) 262-268.
- [79] S. Avnet, G. Di Pompo, S. Lemma, N. Baldini, Cause and effect of microenvironmental acidosis on bone metastases, *Cancer Metastasis Rev*, (2019).
- [80] Avnet S, Lemma S, Errani C, Falzetti L, Panza E, Columbaro M, Nanni C, Baldini N. Benign albeit glycolytic:MCT4 expression and lactate release in giant cell tumour of bone. *Bone*. 2020.
- [81] Gómez-Barrena E, Padilla-Eguiluz N, Rosset P, Gebhard F, Hernigou P, Baldini N, Rouard H, Sensebé L, Gonzalo-Daganzo RM, Giordano R, García-Rey E, Cordero-Ampuero J, Rubio-Suárez JC, García-Simón MD, Stanovici J, Ehrnthaller C, Huber-Lang M, Flouzat-Lachaniette CH, Chevallier N, Donati DM, Spazzoli B, Ciapetti G, Fleury S, Fernandez MN, Cabrera JR, Avendaño-Solá C, Montemurro T, Panaitescu C, Veronesi E, Rojewski MT, Lotfi R, Dominici M, Schrezenmeier H, Layrolle P. Early efficacy evaluation of mesenchymal stromal cells (MSC) combined to biomaterials to treat long bone non-unions. *Injury*. 2020 PMID: 32139130
- [82] Borciani G, Montalbano G, Baldini N, Cerqueni G, Vitale-Brovarone C, Ciapetti G. Co-culture systems of osteoblasts and osteoclasts: Simulating in vitro bone remodeling in regenerative approaches. *Acta Biomater*. 2020 PMID: 32251782
- [83] Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, Rotter-Maskowitz A, Weiser R, Mallel G, Gigi E, Meltzer A, Douglas GM, Kamer I, Gopalakrishnan V, Dadosh T, Levin-Zaidman S, Avnet S, Atlan T, Cooper ZA, Arora R, Cogdill AP, Khan MAW, Ologun G, Bussi Y, Weinberger A, Lotan-Pompan M, Golani O, Perry G, Rokah M, Bahar-Shany K, Rozeman EA, Blank CU, Ronai A, Shaoul R, Amit A, Dorfman T, Kremer R, Cohen ZR, Harnof S, Siegal T, Yehuda-Shnaidman E, Gal-Yam EN, Shapira H, Baldini N, Langille MGI, Ben-Nun A, Kaufman B, Nissan A, Golan T, Dadiani M, Levanon K, Bar J, Yust-Katz S, Barshack I, Peeper DS, Raz DJ, Segal E, Wargo JA, Sandbank J, Shental N, Straussman R. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 2020 PMID: 32467386
- [84] Pagnotta G, Graziani G, Baldini N, Maso A, Focarete ML, Berni M, Biscarini F, Bianchi M, Gualandi C. Nanodecoration of electrospun polymeric fibers with nanostructured silver coatings by ionized jet deposition for antibacterial tissues. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020 PMID: 32487406
- [85] Costa F, Falzetti L, Baldini N, Avnet S. The Microfluidic Trainer: Design, Fabrication and Validation of a Tool for Testing and Improving Manual Skills. *Micromachines (Basel)*. 2020 PMID: 32961810
- [86] Grünewald TG, Alonso M, Avnet S, Banito A, Burdach S, Cidre-Aranaz F, Di Pompo G, Distel M, Dorado-García H, Garcia-Castro J, González-González L, Grigoriadis AE, Kasan M, Koelsche C, Krumbholz M, Lecanda F, Lemma S, Longo DL, Madrigal-Esquivel C, Morales-Molina Á, Musa J, Ohmura S, Ory B, Pereira-Silva M, Perut F, Rodriguez R, Seeling C, Al Shaa'ili N, Shaabani S, Shiovone K, Sinha S, Tomazou EM, Trautmann M, Vela M, Versleijen-Jonkers YM, Visgauss J, Zalacain M, Schober SJ, Lissat A, English WR, Baldini N, Heymann D. Sarcoma treatment in the era of molecular medicine. *EMBO Mol Med*. 2020 PMID: 33047515
- [87] Perut F, Graziani G, Columbaro M, Caudarella R, Baldini N, Granchi D. Citrate Supplementation Restores the Impaired Mineralisation Resulting from the Acidic Microenvironment: An In Vitro Study. *Nutrients*. 2020 PMID: 33317151
- [88] Gelli R, Di Pompo G, Graziani G, Avnet S, Baldini N, Baglioni P, Ridi F. Unravelling the Effect of Citrate on the Features and Biocompatibility of Magnesium Phosphate-Based Bone Cements. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020 PMID: 33320576
- [89] Perut F, Roncuzzi L, Avnet S, Massa A, Zini N, Sabbadini S, Giampieri F, Mezzetti B, Baldini N. Strawberry-Derived Exosome-Like Nanoparticles Prevent Oxidative Stress in Human Mesenchymal Stromal Cells. *Biomolecules*. 2021 PMID: 33445656
- [90] Cortini M, Armirotti A, Columbaro M, Longo DL, Di Pompo G, Cannas E, Maresca A, Errani C, Longhi A, Righi A, Carelli V, Baldini N, Avnet S. Exploring Metabolic Adaptations to the Acidic Microenvironment of Osteosarcoma Cells Unveils Sphingosine 1-Phosphate as a Valuable Therapeutic Target. *Cancers (Basel)*. 2021 PMID: 33467731
- [91] Gómez-Barrena E, Padilla-Eguiluz NG, Rosset P, Hernigou P, Baldini N, Ciapetti G, Gonzalo-Daganzo RM, Avendaño-Solá C, Rouard H, Giordano R, Dominici M, Schrezenmeier H, Layrolle P, On Behalf Of The Reborne Consortium. Osteonecrosis of the Femoral Head Safely Healed with Autologous, Expanded, Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells in a Multicentric Trial with Minimum 5 Years Follow-Up. *J Clin Med*. 2021 PMID: 33535589
- [92] Granchi D, Caudarella R, Baldini N. Osteosarcopenia in hip fracture: taking cues from pathophysiology for clinical practice. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 PMID: 33739010

- [93] Sartori M, Graziani G, Sassoni E, Pagani S, Boi M, Maltarello MC, Baldini N, Fini M. Nanostructure and biomimetics orchestrate mesenchymal stromal cell differentiation: An in vitro bioactivity study on new coatings for orthopedic applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021 PMID: 33812646
- [94] Graziani G, Barbaro K, Fadeeva IV, Ghezzi D, Fosca M, Sassoni E, Vadalà G, Cappelletti M, Valle F, Baldini N, Rau JV. Ionized jet deposition of antimicrobial and stem cell friendly silver-substituted tricalcium phosphate nanocoatings on titanium alloy. *Bioact Mater*. 2021 PMID: 34027240
- [95] Petretta M, Gambardella A, Boi M, Berni M, Cavallo C, Marchiori G, Maltarello MC, Bellucci D, Fini M, Baldini N, Grigolo B, Cannillo V. Composite Scaffolds for Bone Tissue Regeneration Based on PCL and Mg-Containing Bioactive Glasses. *Biology (Basel)*. PMID: 34064398
- [96] Di Pompo G, Cortini M, Palomba R, Di Francesco V, Bellotti E, Decuzzi P, Baldini N, Avnet S. Curcumin-Loaded Nanoparticles Impair the Pro-Tumor Activity of Acid-Stressed MSC in an In Vitro Model of Osteosarcoma. *Int J Mol Sci*. 2021 PMID: 34071200
- [97] Di Pompo G, Errani C, Gillies R, Mercatali L, Ibrahim T, Tamanti J, Baldini N, Avnet S. Acid-Induced Inflammatory Cytokines in Osteoblasts: A Guided Path to Osteolysis in Bone Metastasis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 PMID: 34124067
- [98] Di Pompo G, Cortini M, Baldini N, Avnet S. Acid Microenvironment in Bone Sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2021 PMID: 34359749
- [99] Fischetti T, Di Pompo G, Baldini N, Avnet S, Graziani G. 3D Printing and Bioprinting to Model Bone Cancer: The Role of Materials and Nanoscale Cues in Directing Cell Behavior. *Cancers (Basel)*. 2021 PMID: 34439218
- [100] Avnet S, Lemma S, Cortini M, Di Pompo G, Perut F, Lipreri MV, Roncuzzi L, Columbaro M, Errani C, Longhi A, Zini N, Heymann D, Dominici M, Grisendi G, Golinelli G, Consolino L, Longo DL, Nanni C, Righi A, Baldini N. The Release of Inflammatory Mediators from Acid-Stimulated Mesenchymal Stromal Cells Favours Tumour Invasiveness and Metastasis in Osteosarcoma. *Cancers (Basel)*. PMID: 34831016
- [101] Borciani G, Montalbano G, Melo P, Baldini N, Ciapetti G, Vitale-Brovarone C. Assessment of Collagen-Based Nanostructured Biomimetic Systems with a Co-Culture of Human Bone-Derived Cells. *Cells*. 2021 PMID: 35011588
- [102] Lipreri MV, Baldini N, Graziani G, Avnet S. Perfused Platforms to Mimic Bone Microenvironment at the Macro/Milli/Microscale: Pros and Cons. *Front Cell Dev Biol*. PMID: 35047495
- [103] Borciani G, Montalbano G, Baldini N, Vitale-Brovarone C, Ciapetti G. Protocol of Co-Culture of Human Osteoblasts and Osteoclasts to Test Biomaterials for Bone Tissue Engineering. *Methods Protoc*. 2022 PMID: 35076543
- [104] Bolognesi F, Fazio N, Boriani F, Fabbri VP, Gravina D, Pedrini FA, Zini N, Greco M, Paolucci M, Re MC, Asioli S, Foschini MP, D'Errico A, Baldini N, Marchetti C. Validation of a Cleanroom Compliant Sonication-Based Decellularization Technique: A New Concept in Nerve Allograft Production. *Int J Mol Sci*. 2022 PMID: 35163474
- [105] Borciani G, Ciapetti G, Vitale-Brovarone C, Baldini N. Strontium Functionalization of Biomaterials for Bone Tissue Engineering Purposes: A Biological Point of View. *Materials (Basel)*. 2022 PMID: 35268956
- [106] Perut F, Graziani G, Roncuzzi L, Zini N, Avnet S, Baldini N. FT-IR Spectral Signature of Sensitive and Multidrug-Resistant Osteosarcoma Cell-Derived Extracellular Nanovesicles. *Cells*. 2022 PMID: 35269400
- [107] Baldini N, Discepoli N, Tortoriello M, Viviano M, Giammarinaro E, Ferrari M. Accuracy and Security Analysis of a Cranio-Maxillofacial Plastic Surgery Robot Equipped With Piezosurgery in Genioplasty. *J Craniofac Surg*. 2022 PMID: 35275863
- [108] Rani N, Perut F, Granchi D, Sante GD, Pennello E, Mazzotta A, Dallari D, Baldini N. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma or cord blood platelet-rich plasma in nonunion: a randomized controlled trial. *Regen Med*. 2022 PMID: 35291806
- [109] Brognara L, Fantini M, Morellato K, Graziani G, Baldini N, Cauli O. Foot Orthosis and Sensorized House Slipper by 3D Printing. *Materials (Basel)*. 2022 PMID: 35744123
- [110] Di Pompo G, Kusuzaki K, Ponzetti M, Leone VF, Baldini N, Avnet S. Radiodynamic Therapy with Acridine Orange Is an Effective Treatment for Bone Metastases. *Biomedicines*. 2022 PMID: 36009451
- [111] Avnet S, Falzetti L, Bazzocchi A, Gasperini C, Taddei F, Schileo E, Baldini N. Individual Trajectories of Bone Mineral Density Reveal Persistent Bone Loss in Bone Sarcoma Patients: A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2022 PMID: 36143059
- [112] Di Pompo G, Liguori A, Carlini M, Avnet S, Boi M, Baldini N, Focarete ML, Bianchi M, Gualandi C, Graziani G. Electrospun fibers coated with nanostructured biomimetic hydroxyapatite: A new platform for regeneration at the bone interfaces. *Biomater Adv*. 2023 PMID: 36495842
- [113] Ghezzi D, Sassoni E, Boi M, Montesissa M, Baldini N, Graziani G, Cappelletti M. Antibacterial and Antibiofilm Activity of Nanostructured Copper Films Prepared by Ionized Jet Deposition. *Antibiotics (Basel)*. 2022 PMID: 36671256
- [114] Cortini M, Macchi F, Reggiani F, Vitale E, Lipreri MV, Perut F, Ciarrocchi A, Baldini N, Avnet S. Endogenous Extracellular Matrix Regulates the Response of Osteosarcoma 3D Spheroids to Doxorubicin. *Cancers (Basel)*. 2023 PMID: 36831562

- [115] Ghezzi D, Boi M, Sassoni E, Valle F, Giusto E, Boanini E, Baldini N, Cappelletti M, Graziani G. Customized biofilm device for antibiofilm and antibacterial screening of newly developed nanostructured silver and zinc coatings. *J Biol Eng.* 2023 PMID: 36879323
- [116] Giacomini I, Cortini M, Tinazzi M, Baldini N, Cocetta V, Ragazzi E, Avnet S, Montopoli M. Contribution of Mitochondrial Activity to Doxorubicin-Resistance in Osteosarcoma Cells. *Cancers (Basel).* 2023 PMID: 36900165
- [117] Segelcke D, Linnemann J, Pradier B, Kronenberg D, Stange R, Richter SH, Görlich D, Baldini N, Di Pompo G, Verri WA Jr, Avnet S, Pogatzki-Zahn EM. Behavioral Voluntary and Social Bioassays Enabling Identification of Complex and Sex-Dependent Pain-(-Related) Phenotypes in Rats with Bone Cancer. *Cancers (Basel).* PMID: 36900357
- [118] Bozzini N, Avnet S, Baldini N, Cortini M. Epigenetic Regulation Mediated by Sphingolipids in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023 PMID: 36982369
- [119] Baldassarro VA, Perut F, Cescatti M, Pinto V, Fazio N, Alastra G, Parziale V, Bassotti A, Fernandez M, Giardino L, Baldini N, Calzà L. Intra-individual variability in the neuroprotective and promyelinating properties of conditioned culture medium obtained from human adipose mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther.* 2023 PMID: 37170115
- [120] Baldini N, Giammarinaro E, Ferrari Cagidiaco E, Viviano M, Discepoli N, Parrini S. Oroantral Communications: Clinical Efficacy of a Double-layered Technique With/Without the Palatal Connective Tissue Flap: A Superiority, Single-center, University-based Randomized Clinical Trial. *J Craniofac Surg.* 2023 PMID: 37276334
- [121] Montesissa M, Borciani G, Rubini K, Valle F, Boi M, Baldini N, Boanini E, Graziani G. Ionized Jet Deposition of Calcium Phosphates-Based Nanocoatings: Tuning Coating Properties and Cell Behavior by Target Composition and Substrate Heating. *Nanomaterials (Basel).* 2023 PMID: 37299661
- [122] Chisci D, Parrini S, Baldini N, Chisci G. Patterns of Third-Molar-Pericoronitis-Related Pain: A Morphometrical Observational Retrospective Study. *Healthcare (Basel).* 2023 PMID: 37444724
- [123] Fischetti T, Borciani G, Avnet S, Rubini K, Baldini N, Graziani G, Boanini E. Incorporation/Enrichment of 3D Bioprinted Constructs by Biomimetic Nanoparticles: Tuning Printability and Cell Behavior in Bone Models. *Nanomaterials (Basel).* 2023, PMID: 37513050
- [124] Lipreri MV, Di Pompo G, Boanini E, Graziani G, Sassoni E, Baldini N, Avnet S. Bone on-a-chip: a 3D dendritic network in a screening platform for osteocyte-targeted drugs. *Biofabrication.* 2023 PMID: 37552982
- [125] Salvioli S, Basile MS, Bencivenga L, Carrino S, Conte M, Damanti S, De Lorenzo R, Fiorenzato E, Gialluisi A, Ingannato A, Antonini A, Baldini N, Capri M, Cenci S, Iacoviello L, Nacmias B, Olivieri F, Rengo G, Querini PR, Lattanzio F., Biomarkers of aging in frailty and age-associated disorders: State of the art and future perspective. *Ageing Res Rev.* 2023 PMID: 37647997

PIANO DELLE ATTIVITA'

Laboratorio dove saranno eseguite le prove

L'attività dell'assegnista di ricerca sarà svolta presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli IRCCS (IOR Bologna), presso la SC di Scienze e Tecnologie Biomediche e Nanobiotecnologie (Responsabile Nicola Baldini).

Materiale e Metodo

L'assegnista di ricerca si occuperà di:

- gestire il dossier relativo alla richiesta e alla relativa approvazione del comitato etico per lo studio clinico.
- raccogliere la documentazione e i campioni biologici dei pazienti arruolati.
- Analizzare i biomarcatori funzionali correlati all'infiammazione e al rimodellamento osseo, o marcatori associati al metabolismo lipidico (es. IL-6, IL-8, CXC-L9, FGF21, GDF15, e profilo del microbiota intestinale) in associazione con parametri di laboratorio di routine e informazioni cliniche per caratterizzare i fenotipi dell'osteoporosi e dell'artrosi e tracciare le traiettorie dell'invecchiamento in relazione alla multimorbilità, alla fragilità, al declino funzionale.
- Applicare analisi multivariate e approcci di apprendimento automatico.
- Testare combinazioni di biomarcatori che individuino sottogruppi di pazienti, secondo un approccio di medicina di precisione, per stimare la sensibilità/specificità diagnostica/prognostica del rischio di frattura.

Piano di formazione dell'assegnista

La formazione del titolare dell'assegno sarà integrata da:

- 1) Formazione sulla conduzione di studi clinici;
- 2) Formazione sul microbiota tumorale;
- 3) Formazione sull'osteoporosi e l'artrosi, e le relative mutlimorbidità, il quadro diagnostico e prognostico.
- 5) Analisi statistica dei dati, con uso di tecniche uni- e multivariate.

Al termine del periodo di ricerca, il titolare avrà acquisito competenze di alto livello sullo studio dell'osteoporosi e dell'atrosi, e sul microbiota intestinale.

Partecipazione a seminari e corsi

- Meeting interni di laboratorio e Journal Clubs;
- Eventuali seminari ed eventi scientifici nazionali ed internazionali.