



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	Paolo Caraceni		
PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR			
Punteggio VRA	1.00		

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Prof. Paolo Caraceni
	Dott. Maurizio Baldassarre
	Dott. Giacomo Zaccherini
	Dott. Maurizio Biselli

TITOLO DEL PROGETTO		
DECOMPENSATED CIRRHOSIS: IDENTIFICATION OF NEW COMBINATORIAL THERAPIES BASED ON SYSTEMS APPROACHES (DECISION)		
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE		
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>		
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>		



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Background

In 2013, liver cirrhosis was responsible for 1.2 million deaths worldwide. While patients with cirrhosis initially do not have symptoms, acute decompensation of cirrhosis, defined as the development of ascites, hepatic encephalopathy, jaundice and/or gastrointestinal haemorrhage, is a turning point in cirrhosis course: average life expectancy of a patient with compensated cirrhosis is 10 to 13 years, vs. 2 years if decompensation occurs. Acute decompensation of cirrhosis is associated with a high short-term risk of acute-on-chronic liver failure or death.

ACLF is a syndrome characterized by failure of one or several major organs or systems (liver, kidney, brain, coagulation, circulation, respiration) and high mortality rates (33% at 28 days, 50% at day 90). ACLF is by large the main cause of death in decompensated cirrhosis.

This high short-term mortality of patients' decompensation of cirrhosis occurs despite the numerous treatments these patients receive targeting specific aspects of the disease such as intravenous and oral absorbable antibiotics, oral non-absorbable antibiotics, antiviral agents, albumin, laxatives, diuretics, nonselective beta-blockers, vasoconstrictors, statins, anticoagulants, steroids and proton-pump inhibitors. This heterogeneity of their response to treatment is likely explained by the large inter-individual variability of precipitating events and clinical presentations, but also by the fact that important factors involved in the pathophysiology of decompensation of cirrhosis have been likely overlooked so far. This clinical heterogeneity calls for a personalization of the combinations of treatment these patients receive according to underlying mechanisms.

Objectives

The aim of the DECISION project (H2020 GA n. 847949) is to enhance our understanding at systems level of the pathophysiology of the decompensation of cirrhosis leading to ACLF or death. Multi-omic profiling of already existing large and clinically characterized cohorts of patients with available standardized biobank samples will allow the development of prognostic and response tests and the identification of combinatorial therapies tailored to the needs of individual patients or specific groups of patients. The established combinatorial therapy will be tested in an ad hoc clinical trial (COMBAT trial) with the final goal of decreasing the risk of short-term death of patients with acute decompensation of cirrhosis. Moreover, the accuracy of the novel prognostic biomarkers will be in a multicenter prospective observational study (PROSPECT).

Methods

- WP1-2: In order to dissect the heterogeneity of acute decompensation in cirrhosis, a multidisciplinary approach combining genomics, epigenomics, microRNA, transcriptomics, metabolomics, inflammatory mediators and extracellular vesicles analysis has been adopted (WP1). These -omic data will be combined and harmonized with available clinical dataset (WP2) from three large international prospective cohorts (CANONIC, PREDICT and ACLARA).
- WP3-5: In order to identify the optimal combinatorial therapies and to select the most appropriate prognostic and response tests, all existing and newly acquired data will be combined into a Systems Medicine framework (WP3). Candidate therapies and biomarkers will be tested pre-clinically in different rat models of decompensation of cirrhosis (WP4) to validate results from WP3. Finally, WP5 will conduct a proof-of-concept, phase II, multi-centre, open-label, randomized clinical trial (COMBAT trial) aiming to determine efficacy and safety of the selected combinatorial therapy having the highest chance of improving clinical outcome. The novel tests developed in WP 1-4 will be evaluated by using the biological samples collected in the PROSPECT study.

Expected results

Unlike previous and current studies focusing on one single aspect of the disease, DECISION systems approaches will provide an integrative view of the pathophysiological mechanisms of decompensation of cirrhosis and will determine their relative contribution to individual patient outcome, considering the whole clinical picture of the patient.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNIATO

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

Punti



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)

L'assegnista dovrà avere formazione biomedica (laurea magistrale in Biologia, Biotecnologie o Farmacia) ed esperienza professionale pregressa in gestione di studi clinici incentrati sullo studio dell'insufficienza epatica cronica. Al candidato sarà richiesta ottima conoscenza delle fasi e delle metodologie della ricerca clinica, delle Good Clinical Practice (GCP) e della normativa vigente. L'assegnista dovrà infine avere comprovata esperienza di laboratorio, ed in particolare competenze di processazione di campioni biologici e progettazione ed esecuzione di esperimenti in autonomia. L'assegnista svolgerà l'attività di ricerca (12 mesi) presso le strutture assistenziali dell'Unità di Semeiotica Medica – Prof. Caraceni del Policlinico Sant'Orsola Malpighi e i laboratori del Centro di Ricerca Biomedica Applicata (CRBA) dell'Università di Bologna. Il candidato sarà incaricato di seguire le attività previste per il completamento del Working Project 5 del progetto, dedicato alla progettazione e conduzione di uno studio clinico multicentrico randomizzato di fase II (COMBAT trial) e di uno studio prospettico osservazionale (PROSPECT). Al momento dell'attivazione dell'assegnato, il Centro sperimentale sarà impegnato nella fase di reclutamento del COMBAT trial e di setup dello studio PROSPECT. Il candidato sarà inoltre incaricato della progettazione ed esecuzione di analisi previste nell'ambito di studi ancillari al progetto principale. Tali indagini saranno focalizzate sulla valutazione delle caratteristiche strutturali e funzionali del pool di albumina circolante in coorti di pazienti affetti da cirrosi epatica in stadio avanzato. Nello specifico, le attività dell'assegnista consisteranno in:

- Collaborazione nella fase di reclutamento del trial COMBAT
- Finalizzazione del protocollo dello studio PROSPECT ed elaborazione della documentazione complementare
- Interfaccia con i comitati etici ed autorità competenti per la gestione dell'iter autorizzativo a livello locale ed interazione con il Promotore, gli altri partner di progetto e CRO.
- Elaborazione di documenti tecnico-scientifici e report
- Gestione della documentazione e dei dati clinici precedentemente raccolti nell'ambito di studi precedenti correlati
- Processazione e stoccaggio di campioni biologici e gestione della biobanca locale presso il Centro sperimentale analisi molecolari (ELISA, PCR, Western Blot) e saggi in vitro per valutare la struttura e le proprietà non-oncologiche della molecola di albumina umana.
- Partecipazione a congressi nazionali e internazionali e a meeting di progetto.