



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

| TUTOR | Elena Zamagni | | |
|--|---|--------------|-------|
| PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR NELL'ULTIMO QUADRIENNIO | | | |
| | ARTICOLO (autori, titolo, rivista, anno) | INDICE UNICO | Punti |
| 3 lavori in estenso su riviste indicizzate con valutazione indice unico da VRA2022 | Zamagni E , Nanni C, Dozza L, Carlier T, Bailly C, Tacchetti P, Versari A, Chauvie S, Gallamini A, Gamberi B, Caillot D, Patriarca F, Macro M, Boccadoro M, Garderet L, Barbato S, Fanti S, Perrot A, Gay F, Sonneveld P, Karlin L, Cavo M, Bodet-Milin C, Moreau P, Kraeber-Bodéré F. <i>Standardization of ¹⁸F-FDG-PET/CT According to Deauville Criteria for Metabolic Complete Response Definition in Newly Diagnosed Multiple Myeloma</i> . J Clin Oncol. 2021 Jan 10;39(2):116-125. doi: 10.1200/JCO.20.00386. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151787. | 0.99 | |
| | Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E , Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. | 1.00 | |



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

| | | | |
|--|---|------|--------------|
| | <p><i>Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group.</i> Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):e105-e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7. PMID: 33662288.</p> | | |
| | <p>Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L, Belotti A, Galli M, Offidani M, Zamagni E, Ledda A, Grasso M, Ballanti S, Spadano A, Cea M, Patriarca F, D'Agostino M, Capra A, Giuliani N, de Fabritiis P, Aquino S, Palmas A, Gamberi B, Zambello R, Petrucci MT, Corradini P, Cavo M, Boccadoro M. <i>Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial.</i> Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1705-1720. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00535-0. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34774221.</p> | 1.00 | |
| Totale | | | |
| DISSEMINAZIONE SCIENTIFICA E ATTIVITÀ DI TERZA MISSIONE TUTOR NELL'ULTIMO QUADRIENNIO | | | |
| Tipologia (seminario, congresso nazionale, congresso internazionale, | | | Punti |



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

| | | |
|--|--|--|
| attività di terza missione inserita su catalogo IRIS) | | |
| ASH 2022 | How can MRD assesment help when treating patients with high-risk MM after transplantation? | |
| <i>ESH 2022 MM</i> | MRD and imaging | |
| <i>EMN 2022</i> | MRD outside of the bone marrow: imaging | |
| <i>EMN 2022</i> | A changing view? The role of EMD in patients with RRMM | |
| EHA 2021 (EHA Library. Zamagni E. 06/09/21; 324346; PB1673) | Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with multiple myeloma in different geographical regions: findings from a systematic literature review | |
| EHA 2020 (EHA Library. Zamagni E. 06/12/2020; 295027; S207) | Mrd evaluation by pet/ct according to deauville critterai combined with bone marrow techniques in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients enrolled in the phase ii forte trial | |
| <i>COMY 2020</i> | What is the gold standard for imaging and how can this be implemented globally? | |
| EHA 2019 | Novel agents for NDMM: EHA updates | |
| <i>ESH 2019 MM</i> | The use of imaging techniques in multiple myeloma | |
| ASH 2018 | New criteria for determining the role of PET/CT in MRD detection in MM | |
| Totale | | |

| | |
|--|----------------------------|
| Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente | Prof.ssa Elena Zamagni |
| | Dott.ssa Carolina Terragna |
| | Dott. Vittorio Stefoni |
| | Prof.ssa Nicoletta Testoni |



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

| TITOLO DEL PROGETTO | | | |
|--|--|--|-------|
| Studio integrativo sul Mieloma Multiplo: Sviluppo di un algoritmo “Machine Learning” per individuare bio-marcatore di malattia predittivi del decorso clinico della malattia, con un particolare focus sulla ricaduta precoce. | | | |
| ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i> | <input type="checkbox"/> SI | <input checked="" type="checkbox"/> NO | Punti |
| 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> | MULTIDISCIPLINARE | | |
| 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 | |
| ESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i> | | | Punti |
| (1)obiettivi, (2)materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricerca dell'assegnista | | | |
| <p>Il Mieloma Multiplo (MM) è una malattia geneticamente complessa che colpisce le plasmacellule, caratterizzata da un'elevata eterogeneità inter (fra pazienti) e intra (nello stesso paziente) clonale, e che cambia nel tempo (<i>evoluzione clonale</i>) e nello spazio (<i>eterogeneità spaziale</i>).</p> <p>La possibilità di indagare e quantificare con accuratezza la complessa architettura genomica e l'eterogeneità spaziale del MM è stata finora fortemente limitata sia dall'impiego di un'unica biopsia midollare (definita a <i>singolo sito</i>) come campione rappresentativo della malattia <i>in toto</i>, sia dall'enorme difficoltà di integrare i dati provenienti dai differenti esami clinici e molecolari, eseguiti per la diagnosi ed il monitoraggio della malattia.</p> <p>Grazie allo sviluppo di nuovi farmaci, la terapia del MM ha raggiunto notevoli progressi negli ultimi anni, con un netto miglioramento delle aspettative di sopravvivenza e di qualità di vita dei pazienti MM. In particolare, l'ampliamento dell'armamentario terapeutico ha determinato un aumento del tasso e della profondità di risposta, portando molti pazienti ad un livello di malattia residua (malattia minima residua MMR) non rilevabile con le tecnologie in uso.</p> <p>La valutazione della malattia minima residua (MMR) su aspirato midollare rappresenta oggi l'unico marcatore utile per monitorare le dinamiche di evoluzione del mieloma multiplo (MM) e per verificare l'effettiva efficacia di un trattamento terapeutico. Tuttavia, trattandosi di una</p> | | | |



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

procedura invasiva, non sempre permette una valutazione tempestiva di eventuale progressione della malattia stessa.

In particolare, metodiche di imaging quali la PET/TC 18F-FDG, abbinata a tecniche sensibili basate sul midollo osseo per rilevare la MMR all'interno e all'esterno del midollo osseo, possono contribuire ad identificare una risposta metabolica alla terapia.

Tuttavia, come precedentemente descritto, l'esecuzione di un singolo aspirato midollare nella pratica clinica, potrebbe non rispecchiare il reale stato della malattia e, quindi, non essere informativo sulle dimensioni del tumore, né sul panorama genomico della malattia; per questo motivo sarebbe auspicabile l'impiego di una nuova strategia diagnostica, in grado di raccogliere informazioni sull'intera popolazione tumorale diffusa nell'organismo.

La “*biopsia liquida*”, potrebbe estendere la capacità di indagine sull'eterogeneità spaziale nel MM, specialmente se utilizzata a completamento di altre indagini diagnostiche di imaging non invasive utili a descrivere la distribuzione della malattia.

Sulla base di queste premesse, alla luce dell'enorme ed estremamente variabile quantità di dati prodotti, provenienti da tecnologie ad alta risoluzione che analizzano diverse alterazioni genetiche (come polimorfismi a singolo nucleotide, variazioni epigenetiche e del numero di copie, dati mutazionali), da dati quantitativi e qualitativi di imaging, da altri biomarcatori e da dati clinici e ambientali, diventa molto importante organizzare uno studio integrativo, in grado di sfruttare il potenziale dell'insieme di dati che complessivamente descrivono i diversi aspetti del MM, al fine di identificare biomarcatori predittori di prognosi.

Parallelamente al progresso tecnologico nell'acquisizione di dati di imaging e di dati genomici ad alta risoluzione, si prevede un sempre più frequente impiego di tecnologie di intelligenza artificiale (A.I.) a supporto dell'elaborazione e dell'integrazione di informazioni di diversa natura, disponibili per ogni paziente. Tecniche di A.I. potrebbero consentire la definizione di “descrittori aggiuntivi”, da integrare con le informazioni derivanti dalla caratterizzazione genomica e dal decorso clinico. L'impiego di tecnologie bio-informatiche in grado di gestire in maniera automatica questo tipo di problematiche è diventato un argomento di ricerca importante e attivo nel campo dell'apprendimento statistico e automatico, finalizzato ad un approccio sistemico a patologie complesse, come il MM.

Questo studio si propone di definire un metodo innovativo di analisi bio-informatica per la gestione dell'informazione relativa ai diversi aspetti del mieloma, al fine di istruire un algoritmo di machine learning, in grado di prevedere la prognosi dei pazienti integrando i dati derivanti dalle diverse fonti valutate (dati genetici, di imaging e clinici); con un particolare focus sui pazienti che ricadono precocemente entro i 18 mesi dall'inizio del trattamento.

In particolare, **obiettivo primario** dello studio è comprendere se particolari combinazioni di diversi parametri, descrittori della malattia, siano associate a particolari condizioni cliniche. Questo processo prevedrà il riconoscimento di *pattern*, ovvero di regolarità nei dati, riconducibili a specifici esiti clinici.

Obiettivo secondario dello studio è utilizzare questo modello previsionale in una casistica prospettica di pazienti, allo scopo di identificare le diverse categorie di rischio, utili per una eventuale personalizzazione della terapia.

RISULTATI ATTESI

Con i dati genomici, dati PET e dati clinici, che verranno utilizzati per le finalità di questo studio si prevede di raggiungere i seguenti risultati:



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

- a) raccolta di dati provenienti da diversi esperimenti genomici ad alta risoluzione e da esami diagnostici; creazione di un database ad *hoc* che faciliti la consultazione dei risultati;
- b) sviluppo e applicazione di metodi bioinformatici adatti alla quantificazione e collezione dei dati;
- c) stratificazione dei pazienti in base ai biomarker clinico-genomici individuati dall'algoritmo sviluppato;
- d) utilizzo dell'algoritmo "Machine Learning" come predittore di andamento clinico della patologia.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA

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

(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)

Punti

PIANO SPERIMENTALE

Lo studio prevede due fasi principali:

- nella prima fase, informazioni quantitative e qualitative, cliniche e genomiche, derivate dall'aspirato midollare, dalla biopsia liquida e da esami diagnostici di imaging, saranno analizzate indipendentemente per identificare marcatori associati al decorso clinico del paziente;
- nella seconda fase verrà disegnato un algoritmo per gestire le diverse tipologie di informazione e costruire un processo di machine learning che le integri ed elabori in maniera automatizzata.

In dettaglio, il disegno sperimentale prevede sei Task principali:

| Time | Task |
|------------------|---|
| 1-6 mesi: | <ul style="list-style-type: none">- Task 1: Raccolta dati quantitativi e qualitativi, provenienti dai diversi input (clinica, caratterizzazione genomica, imaging), sviluppo e applicazione di metodi bioinformatici adatti alla quantificazione e raccolta dei dati;- Task 2: descrizione e caratterizzazione della casistica e correlazione dei dati. |
| 7-12 mesi | <ul style="list-style-type: none">- Task 3: sviluppo di un algoritmo "Machine Learning" che integri tutti i dati raccolti, in grado di: a) individuare biomarker di malattia e b) predire l'andamento clinico /scelta terapeutica- Task 4: applicazione e perfezionamento dei metodi bioinformatici finora sviluppati attraverso una analisi prospettica su una più ampia casistica;- Task 5: calcolo di significatività – <i>trend</i> di significatività tra dati genomici, dati di eterogeneità spaziale e dati clinici raccolti all'esordio. |

I dati genomici, dati PET e dati clinici, che verranno utilizzati per le finalità di questo studio derivano da pazienti arruolati nei seguenti protocolli clinici e/o tissutali attualmente in corso:



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

- studio tissutale “StreaMMing” (Investor Grant AIRC 2018), che prevede sia un’analisi genomica tramite sequenziamento Whole Exome (WES) nei pazienti di nuova diagnosi, sia un’analisi genomica tramite sequenziamento Ultra Low Pass Whole Genome (ULP-WGS) delle biopsie liquide raccolte in corso di monitoraggio;

- protocollo clinico EMN18, che prevede l’arruolamento di circa 400 pazienti di MM per i quali verrà fatta un’analisi di WES alla diagnosi e al momento della ricaduta.

I dataset genomici attualmente disponibili per lo studio sono i seguenti:

- dataset di SNP-Array realizzato dal laboratorio di biologia molecolare dell’istituto “L. & A. Seràgnoli”, che comprende campioni di MM provenienti da protocolli clinici EMN02 e BO0205 su cui sono stati eseguiti circa 1000 SNP array Affymetrix CytoscanHD e 150 SNP array Affymetrix GenomeWide 6.0;
- dataset pubblici di progetti multicentrici internazionali e futuri dataset pubblicati.

I dati di imaging saranno raccolti nell’ambito della pratica clinica quotidiana svolta presso l’Istituto di Ematologia L. & A. Seràgnoli.

Per il disegno delle pipeline di analisi dei dati sperimentali saranno utilizzati i linguaggi di programmazione R e Bash. Verranno inoltre utilizzati pacchetti bioinformatici disponibili e algoritmi già pubblicati dedicati allo sviluppo del Machine Learning.

SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL’ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.

Scheda attività assistenziale (se prevista)

| |
|---|
| ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL’ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA |
| NON PREVISTA |
| |
| |
| AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L’ATTIVITÀ |
| |

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull’impiego nell’attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l’Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.