



Padova, 5 ottobre 2020

START CUP VENETO 2020

VINCE PADOVA CON “PREDICT” NELLA CATEGORIA LIFE SCIENCE

L’Università di Padova con il progetto “**PREDICT: Patient-deRivEd iDrogel and organoIds as a Combined Tool for oncological personalized medicine**” vince la diciannovesima edizione di **Start Cup Veneto**, la *business plan competition* organizzata per il secondo anno consecutivo da tutti e quattro gli Atenei del Veneto. Del team patavino fanno parte il Dr. Marco Agostini, Responsabile del laboratorio di Biologia Molecolare Clinica Chirurgica 1 Azienda Ospedale Università di Padova, il Prof. Salvatore Pucciarelli, Direttore della Clinica Chirurgica 1 Azienda Ospedale Università di Padova, il Dr. Edoardo D’Angelo e la Dr.ssa Francesca Sensi, esperti nella derivazione e propagazione di colture primarie e organoidi da tumori solidi, e la Dr.ssa Sara Crotti, esperta in sviluppo e validazione di metodi bioanalitici per analisi mirate di lipidi, peptidi, xenobiotici e metaboliti. PREDICT si basa sull’idea di anticipare la risposta terapeutica paziente-specifica mediante generazione di un modello 3D chimerico di idrogel e organoidi derivati dal paziente stesso.



Fabrizio Dughiero

«Una grande soddisfazione, un’edizione bella e molto sentita, che all’inizio sembrava non si dovesse neanche tenere a causa dell’epidemia, ma con la quale invece inauguriamo un mese importante, l’ottobre dell’innovazione - dice il **Direttore del Premio Fabrizio Dughiero**-. Oggi torniamo ad organizzare un evento in pubblico e ripartiamo proprio dalle idee e dalla voglia di fare impresa. Progetti di alta qualità e team preparati e competitivi. Ci auguriamo che anche alla finale del Premio Nazionale dell’Innovazione possano arrivare altre soddisfazioni, non solo per l’Università di Padova, due tra i cinque vincitori, ma anche per tutte le università partner del Veneto».

Al Centro culturale San Gaetano a Padova, nonostante l’emergenza sanitaria per il virus COVID-19, si è svolta la finale della Start Cup Veneto 2020: quest’anno ha raccolto ben 230 iscrizioni, con 107 i progetti inseriti nell’apposito portale, di cui 70 conclusi con successo. Dopo la selezione del Comitato Tecnico Scientifico gli undici team finalisti hanno partecipato all’*Acceleration program*, il programma specifico ed intensivo di formazione ospitato

all'Università di Padova, durante il quale i gruppi hanno avuto l'opportunità di partecipare a lezioni laboratoriali e, affiancati da professionisti del settore dell'innovazione, del business e della gestione societaria, formatori ed esperti consulenti, sviluppare competenze specifiche utili alla redazione del Business Plan e alla realizzazione del video pitch, entrambi strumenti essenziali di presentazione di una business idea.

PREDICT: Patient-derived Organoids and Organoids as a Combined Tool for oncological personalized medicine

PREDICT si basa sull'idea di anticipare la risposta terapeutica paziente-specifica mediante generazione di un modello 3D chimerico di idrogel e organoidi derivati dal paziente stesso. La terapia neoadiuvante (preChT) ha assunto un ruolo sempre più importante nel trattamento di vari tumori solidi. Essa, definita come terapia sistemica somministrata prima dell'intervento chirurgico, include potenziali vantaggi: riduzione delle dimensioni della neoplasia, conseguente trattamento chirurgico meno invasivo, diminuzione delle complicazioni post-chirurgiche e miglioramento della qualità della vita del paziente. Tuttavia la risposta patologica completa dopo preChT è osservabile solo in una percentuale non significativa dei pazienti. Questo in presenza di differenti protocolli terapeutici, pone una sfida clinica cruciale: prevedere la risposta clinica del paziente e identificare il trattamento di preChT con maggior probabilità di efficacia. Porre delle risposte alla sfida si traduce in una sostanziale diminuzione degli effetti tossici della preChT e in notevoli risparmi per il sistema sanitario nazionale. Nel 2018 in Italia sono stati diagnosticati oltre 373.000 nuovi casi di tumori maligni, per un costo pari a circa 19 miliardi di euro (<http://www.regioni.it/sanita/2018/06/01/tumori-oncologi-in-italia-costano-19-mld-lanno-564182/>). Secondo una stima dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC, <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/numeri-del-cancro>) nel corso della vita circa un uomo su 2 e una donna su 3 si ammalerà di tumore. La potenzialità predittiva di PREDICT permetterebbe di offrire a clinici uno strumento-guida rapido in grado di anticipare la risposta a diversi trattamenti chemioterapici individuando la più idonea terapia paziente-specifica; soprattutto nei tumori più aggressivi (retto, pancreas) e metastatici (metastasi epatiche non-resecabili), nonché per quelli ad insorgenza più frequente (colon e mammella). Inoltre, clinici ed aziende farmaceutiche potrebbero usare PREDICT per la valutazione preclinica della citotossicità di una nuova molecola candidata, in un modello che meglio ricapitola le condizioni in vivo del paziente e diminuisce i tempi e i costi relativi al processo di drug development.



Team PREDICT

«L'idea alla base del nostro progetto - **dicono i componenti di PREDICT** - è quella di fondere la tecnologia dell'organoide cellulare: organi in miniatura che riproducono fedelmente la funzione ed organizzazione cellulare in vitro con la tecnica della decellularizzazione tissutale e successiva formazione di un idrogel-chimera paziente-specifico (gel-ECM pre-cast). Questo innovativo modello tridimensionale di coltura cellulare derivata dal paziente su cui testare molteplici protocolli terapeutici è quello che definiamo PREDICT. PREDICT permetterà di evidenziare la sensibilità paziente-specifica a singoli o combinazioni di farmaci e fornire al clinico un mezzo di predizione per una mirata scelta della terapia e la modulazione della stessa. Il nostro approccio è sostenuto dagli studi eseguiti negli ultimi anni che dimostrano come la matrice

2

extracellulare (ECM) sia una componente fondamentale e bioattiva nella regolazione della risposta cellulare ai trattamenti farmacologici (vedi articoli scientifici in allegato). La ECM è intesa come quell'insieme di proteine strutturali che sostengono l'organizzazione cellulare e che fino a qualche anno fa era considerata come una componente amorfa e con la sola funzione strutturale. Tuttavia essa è il più abbondante componente del microambiente tumorale, regola direttamente l'adesione, la migrazione, l'invasione e la colonizzazione cellulare durante la progressione e la metastasi ed è inoltre in grado di influenzare la risposta ai trattamenti farmacologici».

Ad oggi esistono sostanzialmente due approcci in grado di predire in vitro la risposta al trattamento e di selezionare la miglior combinazione di chemioterapici. Il primo è la classica coltura 2D, che tuttavia presenta molti limiti, tra cui l'assenza di un reale microambiente tumorale e la sovraesposizione da parte delle cellule a farmaci, all'ossigeno ed ai nutrienti. Questo espone le cellule ad un ambiente che non è realmente riscontrabile a livello fisiologico, rendendo in molti casi il dato in vitro non riproducibile in vivo. Il secondo è rappresentato dalle colture tridimensionali e tra le più promettenti nel mimare il tessuto tumorale spiccano gli organoidi. Questi organi "miniaturizzati" infatti, permettono di ricapitolare gli aspetti istologici dell'organo di partenza e di valutare in anticipo la risposta del paziente al trattamento. Il vantaggio degli organoidi consiste nella loro semi-complessità, che da un lato si avvicina alla realtà del in vivo, ma dall'altro necessita ancora di una componente non fisiologica. Infatti, per permetterne la corretta crescita tridimensionale è fondamentale utilizzare un supporto semi-solido. I materiali più utilizzati a questo scopo sono di origine animale (Matrigel e collagene) o sintetica (acido polilattico e polietilenglicole). In entrambi i casi, qualsiasi supporto si scelga di utilizzare, non è possibile riprodurre gli stimoli biologici e biochimici del paziente stesso che le cellule riceverebbero in vivo.

«Eseguendo un'accurata analisi delle componenti proteiche e secrete della ECM del tessuto non patologico di indagine – **continuano gli esperti di PREDICT** - individueremo le maggiori componenti che lo compongono. Partendo da esse, svilupperemo un idrogel pre-cast eventualmente stampabile in 3D. L'idrogel pre-cast verrà chimerizzato con l'ECM ottenuta da un frammento biotico tissutale del paziente mediante decellularizzazione e gelificazione. Questo nuovo costrutto chimera chiamato gel-ECM pre-cast permetterà di ricreare in vitro, tale scenario: un modello di coltura 3D arricchito di ECM paziente-specifica ed "abitato" da organoidi che conservano il patrimonio proteico e genetico del paziente stesso. Questo in definitiva è un modello in vitro che mima in maniera estremamente realistica ciò che accade in vivo. Il gel-ECM pre-cast offre l'enorme vantaggio di poter essere conservato a temperatura controllata in attesa di essere usato. Infatti, per ottenere il gel-ECM pre-cast da qualsiasi paziente sottoposto a biopsia diagnostica sono necessari circa 10 giorni. Questo prodotto (integrazione di gel-ECM pre-cast ed Organoidi del paziente), ribattezzato PREDICT, sarà l'avatar in vitro del paziente su cui eseguire i test farmacologici necessari ad identificare la miglior terapia. In circa 20 giorni sarà possibile prevedere l'efficacia dei farmaci selezionati, prima che questi vengano realmente somministrati: PREDICT permetterà quindi di informare il clinico su sensibilità e tossicità paziente-specifiche».

In generale dunque, PREDICT potrebbe essere di interesse per un pubblico piuttosto vasto che include laboratori di ricerca biomedica, aziende farmaceutiche e aziende ospedaliere. In base a chi è il soggetto utilizzatore il team avrà un coinvolgimento differente nell'allestimento del modello PREDICT. Nel concreto, se l'utilizzatore è il ricercatore preclinico che, per esempio, vuole valutare la citotossicità di nuovi farmaci su organoidi che presentano una specifica mutazione target per il farmaco oggetto di studio, il team avrà il compito di selezionare e fornire i modelli PREDICT disponibili in biobanca con quella specifica mutazione. Differentemente, se l'utilizzatore è il medico oncologo che vuole avere delle indicazioni sulla miglior terapia da intraprendere per un paziente, il team avrà un coinvolgimento maggiore in quanto oltre a sviluppare il modello PREDICT paziente-specifico procederà anche con la valutazione di un pannello di farmaci canonici comunemente impiegati in clinica basandosi sul profilo mutazionale del paziente. Al termine del processo verrà fornito un report con indicati i farmaci con le migliori performance rilevate nel modello PREDICT del paziente.

«Il contesto nel quale nasce e prevede di svilupparsi questa idea è un laboratorio di ricerca dell'Università di Padova, che da oltre 20 anni si occupa di individuare biomarcatori per la predizione della risposta chemioterapica nei tumori gastrointestinali - **sottolineano al team di ricerca PREDICT**-. Il team di lavoro è giovane, dinamico e motivato, si compone di svariate ed eterogenee competenze. Sono presenti chimici, biologi e medici, che da anni lavorano in stretta collaborazione alla creazione di un modello in vitro 3D derivato dal paziente per la valutazione della citotossicità di farmaci. I finanziamenti ottenuti negli ultimi cinque anni hanno favorito una collaborazione consolidata tra i membri. Vitale importanza per la realizzabilità del progetto è rappresentata dal fatto che al team appartengono figure professionali che si collocano in ciascun livello procedurale necessario alla realizzazione del modello PREDICT: dalla chirurgia/endoscopia e collezionamento del campione tissutale (Prof. Pucciarelli); alla parte di stoccaggio del materiale in una biobanca con elevati standard di qualità e coordinamento delle attività laboratoristiche (Dr. Agostini); alla derivazione degli organoidi e del gel-ECM pre-cast con relative caratterizzazioni genetiche, proteomiche e di citotossicità di farmaci (Dr. D'Angelo, Dr.ssa Sensi e Dr.ssa Crotti). Questi aspetti rappresentano l'elemento essenziale per un rapido trasferimento clinico di nuove strategie diagnostico-terapeutiche in campo oncologico. Il team è ben consolidato nel trattamento clinico, nello studio della genetica/biologia molecolare e la predizione della risposta dei tumori del colon retto alla chemio-radio terapia neoadiuvante e adiuvante. Nel 2018, il team ha messo appunto il metodo per la decellularizzazione della matrice extracellulare dei tumori del colon retto e metastasi epatiche oltre ad averne caratterizzato il microambiente per la creazione di modelli di cultura tridimensionali.

START CUP VENETO 2020

All'edizione di quest'anno si è aggiunta un'altra novità: **l'introduzione di una quinta categoria premiale "CULTURE, CREATIVITY & INCLUSIVE SOCIETY"** che aveva come obiettivo quello di coprire l'area di prodotti e/o servizi innovativi orientati ai settori dell'economia creativa, sociale, circolare e della sostenibilità o che afferiscono agli ambiti umanistici. La categoria si è dimostrata un successo: uno dei team vincitori presentava un progetto proprio di questa nuova categoria.

Come al solito erano presenti i tradizionali settori: LIFE SCIENCE - Prodotti e/o servizi innovativi volti a migliorare la salute, il benessere e la qualità di vita delle persone; ICT - Prodotti e/o servizi innovativi nell'ambito delle tecnologie dell'informazione e dei nuovi media; CLEANTECH & ENERGY - Prodotti e/o servizi innovativi orientati al miglioramento della sostenibilità ambientale ed energetica; INDUSTRIAL - Prodotti e/o servizi per la produzione industriale innovativi dal punto di vista della tecnologia o del mercato.

Quest'anno inoltre sono stati messi in palio numerosi premi speciali, grazie alle partnership strette con due imprese del vicentino, Elovator srl, una società che gestisce un polo di innovazione, incubatore e spazio di



coworking ed Ensys srl, un'azienda di progettazione elettronica, sviluppo firmware e sviluppo software, con Festival del Futuro, manifestazione che si terrà in Fiera a Verona dal 19 al 21 novembre, e con l'incubatore universitario d'impresa Start Cube che collabora attivamente da molti anni alla realizzazione della competizione. L'edizione di quest'anno ha visto rafforzarsi la collaborazione con il Comune di Padova - presente all'evento con Carlo Pasqualetto, Consigliere comunale con delega all'innovazione - che ha anche messo a

disposizione l'auditorium del Centro culturale san Gaetano. Alla serata ha partecipato anche Erika De Santi, co-founder e managing director di "WeRoad" che è intervenuta sul tema: "WeRoad: come nasce, cresce e affronta il Covid una scale-up del travel".

«A febbraio non sapevamo se avremmo organizzato Start Cup Veneto quest'anno – dice **Andrea Berti, Dirigente Area Ricerca e rapporti con le imprese dell'Ateneo patavino** - le condizioni sembravano proibitive, quasi impossibili, ma poi grazie all'impegno di tutti, siamo riusciti ad arrivare a questa finale, direi anche con ottimi risultati. Una grande soddisfazione per cui mi sento di ringraziare prima di tutto l'Ufficio valorizzazione della ricerca della nostra Università e poi tutti gli atenei del Veneto, che hanno contribuito a vario titolo. È anche il segnale che il paese può ripartire dall'innovazione, le idee ci sono e la voglia di mettersi in gioco anche».

I 5 vincitori di Start Cup Veneto 2020 che, come per il passato, parteciperanno al "Premio nazionale per l'innovazione 2020" a Bologna il 26 e 27 novembre 2020 sono:

PRIMO CLASSIFICATO

PREDICT: Patient-deRivEd iDrogel and organoIds as a Combined Tool for oncological personalized medicine

Anticipazione della risposta terapeutica paziente-specifica mediante generazione di un modello 3D chimerico di idrogel e organoidi derivati dal paziente.

Life Science - Unipd

SECONDO CLASSIFICATO

RI-PRESE memory keepers

RI-PRESE digitalizza filmmini di famiglia e archivi cinematografici d'impresa con il fine di valorizzare la memoria del territorio

Culture, Creativity and Inclusive Society – IUAV

TERZO CLASSIFICATO

HandyPlasma

Un innovativo dispositivo al plasma per una rapida ed efficace sanificazione delle mani

Industrial – Unipd

QUARTO CLASSIFICATO

FACTORS: Formal Assurance of Cybersecurity and Trustability Of Robotics Systems

Verificare robustezza e affidabilità di sistemi robotici IoT & IIoT identificando possibili vulnerabilità con metodi formali

ICT - Ca' Foscari

QUINTO CLASSIFICATO

Alghetica

Next generation algae for the production of food ingredients.

Cleantech&Energy - Univr

Sono stati anche assegnati **premi speciali** ai team **Oltre di IUAV** - che offre supporti alla mobilità a persone affette da disabilità visive e motorie al fine di produrre accessibilità urbana ed inclusione sociale e che ha concorso nella sezione Culture, Creativity and Inclusive Society - ed **e-Thermocompost di UNIPD** - che si occupa di ottimizzazione dei tradizionali impianti di Thermocompost tramite l'utilizzo di innovativi materiali che stimolino l'attività microbica elettroattiva che ha concorso nel Cleantech&Energy -.

Inoltre:

Ensys srl ha assegnato a **Oltre**:

- 1.000 € di premio in denaro
- 1.500 € di premio in servizi: 4 giornate di consulenza sull'ingegnerizzazione e sulla fattibilità di dispositivi elettronici.

Elevator Innovation Hub a **PREDICT**:

- 1.000 € di premio in denaro
- 1.500 € di premio in servizi: una postazione di coworking per 6 mesi, comprensiva di tutti i servizi annessi

Start Cube a **e-Thermocompost** e **RI-PRESE**:

- 6 mesi incubazione virtuale a Start Cube, comprensivi di accesso alle strutture, alle sale riunioni e ai professionisti dell'incubatore;
- un programma consulenziale denominato Cube Card: pacchetto di 10 incontri one to one con professionisti specializzati che supporteranno i team dalla costituzione all'ingresso nel mercato.

Festival del Futuro un desk gratuito per **ciascuno dei vincitori** di Start Cup Veneto 2020, durante la manifestazione che si terrà in Fiera a Verona dal 19 al 21 novembre.