

SARS-CoV-2: una prospettiva dalla CSN5

V. Bonvicini (CSN5)

INFN-Trieste

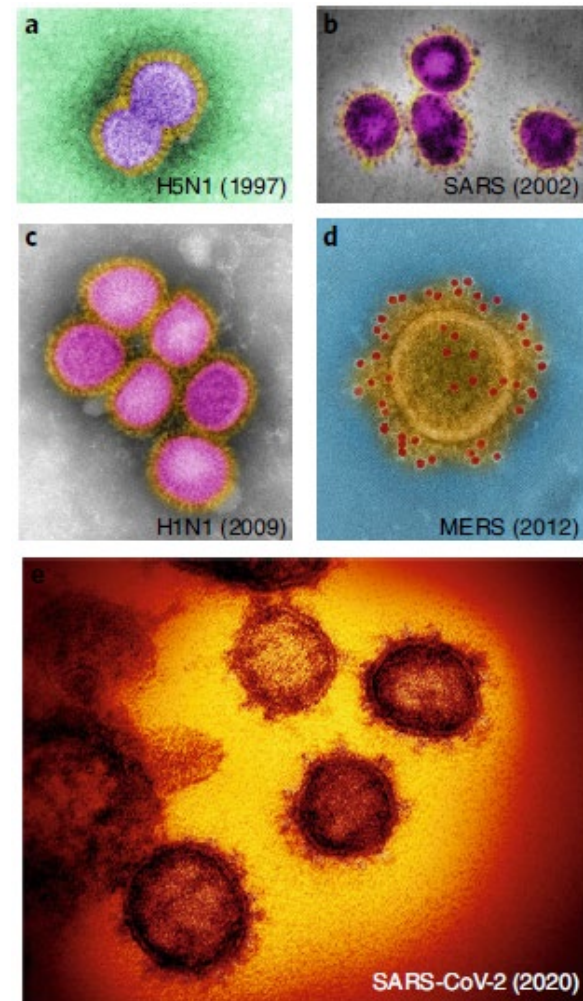
Riunione con i Direttori, 28 Maggio 2020

Indice

- Introduzione
- Riassunto fase emergenziale
- Prospettive di ricerca di piu' lungo periodo
 - Considerazioni generali
 - Campi di ricerca di interesse
 - Attività già in corso in CSN5 su temi attinenti al COVID
- Opportunità in ambito nazionale e europeo
- Considerazioni conclusive

Introduzione

- SARS-CoV-2 e' molto simile a precedenti CoV.
 - Altamente contagioso, anche nello stadio latente dell'infezione.
 - Infezione a livello dell'apparato respiratorio, in particolare dell'epitelio polmonare.
 - Infezione piu' grave in anziani (uomini piu' delle donne) e in persone con altre patologie croniche.
-
- Mutazioni del virus
 - Effetti di parametri ambientali
 - Immunita' in individui infettati



Fase emergenziale

- Risposta proattiva ed efficace della comunità scientifica INFN fin dall'inizio dell'emergenza COVID-19
- Attività messe in campo
 - Anti_COVID_Lab
 - CLOUD INFN
 - COVIDSTAT_INFNO
 - Excalate4CoV (H2020)
 - Simulazioni biomolecolari con Sibylla Biotech
 - Stampa 3D valvole Charlotte
 - Ventilatore Meccanico Milano
 - Numerose altre proposte (molte in risposta alla call INNOVA)

Attività future: considerazioni

- Approccio non emergenziale, ma di prospettiva
- Visione e strategia d'insieme dell'Ente
 - Numerose opportunità di finanziamento (H2020 e altro)
- In CSN5 sono presenti diverse competenze per potenziali contributi significativi.
- Alcuni caveat:
 - Individuare ben precisi settori di ricerca dove i contributi dell'INFN siano unici e qualificanti
 - Evitare di partecipare ai bandi con progetti/consorzi piccoli e con scarse probabilità di successo
 - Favorire l'aggregazione della comunità scientifica su progetti ad alto impatto e individuare collaborazioni internazionali di alto profilo
 - Approccio fortemente interdisciplinare, con coinvolgimento fin da subito della comunità medica di riferimento

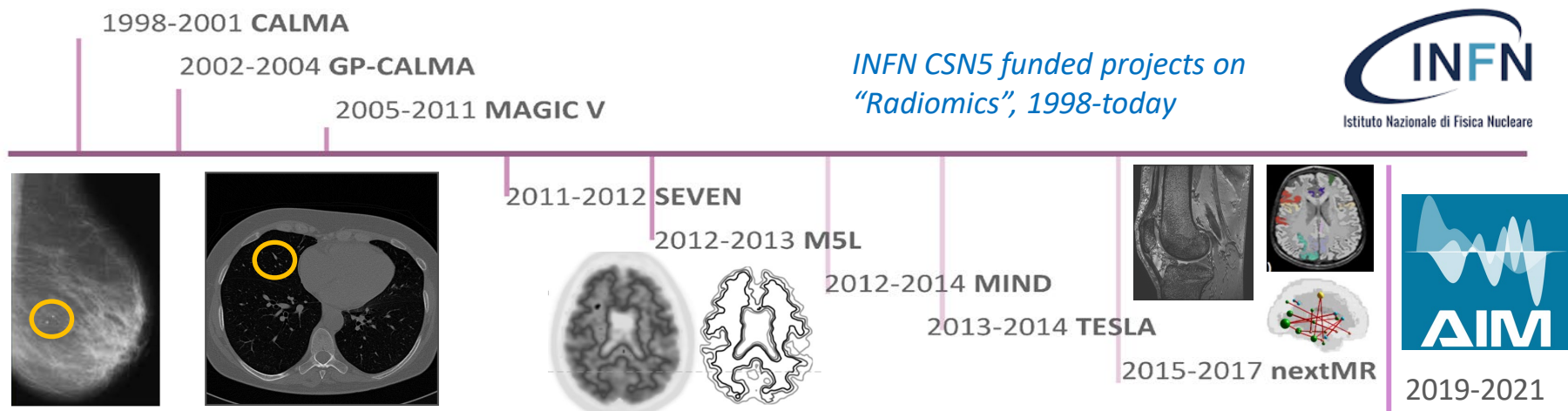
Attività future: settori scientifici

- Radiomica
- Correlazioni tra inquinanti atmosferici e diffusione/effetti del virus
- Nuovi bio sensori “lab-on-chip”
- Low Dose Radiation Therapy
- Calcolo e simulazioni

Radiomica - 1

- Estrazione di grandissime quantità di *features* da immagini radiografiche (CT, MRI, PET, ...) usando **tecniche e algoritmi di AI e ML**.
- *Features* distintive (*imaging biomarkers*) $\Rightarrow$ modelli predittivi per la gestione **personalizzata** del paziente.
- Ambito COVID: analisi di immagini da CT polmonare per:
 - diagnosi precoce di polmonite interstiziale
 - predizione per ciascun paziente dell'evoluzione della malattia

Overview on *Radiomics* activity within INFN-CSN5



Brief and incomplete list of research achievements in lung CT data analysis

Vassallo L., Traverso A., Agnello M., Bracco C., Campanella D., Chiara G., Fantacci M.E., Lopez Torres E., Manca A., Saletta M., Giannini V., Mazzetti S., Stasi M., Cerello P., Regge D.	A cloud-based computer-aided detection system improves identification of lung nodules on computed tomography scans of patients with extra-thoracic malignancies	2019	European Radiology
Traverso A., Lopez Torres E., Fantacci M.E., Cerello P.	Computer-aided detection systems to improve lung cancer early diagnosis: State-of-the-art and challenges	2017	Journal of Physics: Conference Series
Traverso A., Torres E.L., Bracco C., Campanella D., Fantacci M.E., Regge D., Saletta M., Stasi M., Vassallo L., Cerello P.	90P: Clinical validation of the M5L lung computer-assisted detection system	2016	Journal of Thoracic Oncology
Lopez Torres E., Fiorina E., Pennazio F., Peroni C., Saletta M., Camarlinghi N., Fantacci M.E., Cerello P.	Large scale validation of the M5L lung CAD on heterogeneous CT datasets	2015	Medical Physics
Retico A.	Computer-aided detection for pulmonary nodule identification: Improving the radiologist's performance?	2013	Imaging in Medicine
Camarlinghi N., Gori I., Retico A., Bellotti R., Bosco P., Cerello P., Gargano G., Torres E.L., Megna R., Peccarisi M., Fantacci M.E.	Combination of computer-aided detection algorithms for automatic lung nodule identification	2012	International Journal of CARS
van Ginneken B., Armato S.G., de Hoop B., van Amelsvoort-van de Vorst S., Duindam T., Niemeijer M., Murphy K., Schilham A., Retico A., Fantacci M.E., Camarlinghi N., Bagagli F., Gori I., Hara T., Fujita H., Gargano G., Bellotti R., Tangaro S., Bolaos L., Carlo F.D., Cerello P., Cristian Cheran S., Lopez Torres E., Prokop M.	Comparing and combining algorithms for computer-aided detection of pulmonary nodules in computed tomography scans: The ANODE09 study	2010	Medical Image Analysis
Golosio B., Masala G.L., Piccoli A., Oliva P., Carpinelli M., Cataldo R., Cerello P., De Carlo F., Falaschi F., Fantacci M.E., Gargano G., Kasae P., Torsello M.	A novel multithreshold method for nodule detection in lung CT	2009	Medical Physics
Retico A., Fantacci M.E., Gori I., Kasae P., Golosio B., Piccoli A., Cerello P., De Nunzio G., Tangaro S.	Pleural nodule identification in low-dose and thin-slice lung computed tomography	2009	Computers in Biology and Medicine
Retico A., Delogu P., Fantacci M.E., Gori I., Preite Martinez A.	Lung nodule detection in low-dose and thin-slice computed tomography	2008	Computers in Biology and Medicine
Cascio D., Cheran S.C., Chincarini A., De Nunzio G., Delogu P., Fantacci M.E., Gargano G., Gori I., Masala G.L., Preite Martinez A., Retico A., Santoro M., Spinelli C., Tarantino T.	Automated detection of lung nodules in low-dose computed tomography	2007	Computer-Assisted Radiology and Surgery
Bellotti R., De Carlo F., Gargano G., Tangaro S., Cascio D., Catanzariti E., Cerello P., Cheran S.C., Delogu P., De Mitri I., Fulcheri C., Grosso D., Retico A., Squarcia S., Tommasi E., Golosio B.	A CAD system for nodule detection in low-dose lung CTs based on region growing and a new active contour model	2007	Medical Physics

The Artificial Intelligence in Medicine (AIM) INFN-CSN5 Project



Resp. Naz. : A. Retico

Bari (S. Tangaro)

Bologna (D. Remondini)

Cagliari (P. Oliva)

Catania (M. Marrale)

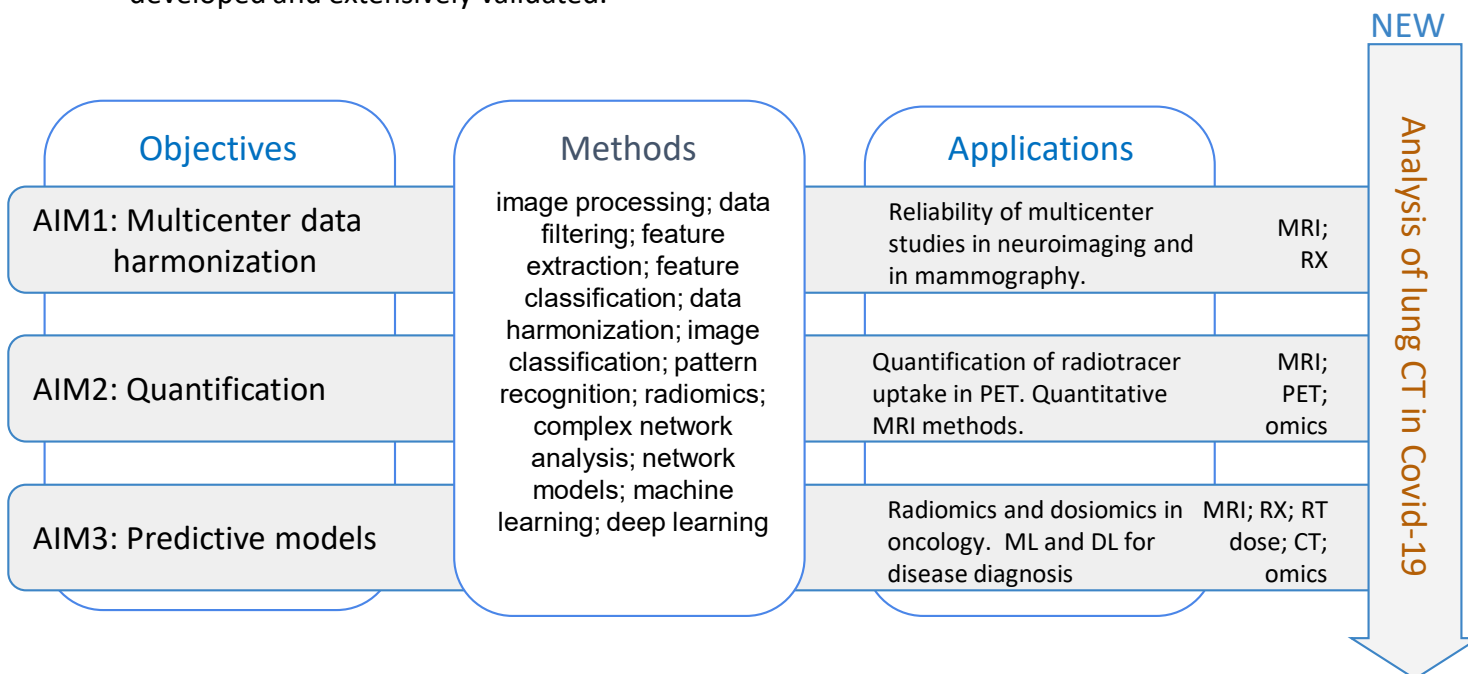
Firenze (C. Talamonti)

Genova (A. Chincarini)

Pisa (M.E. Fantacci)

Artificial Intelligence to become the next revolution in **medical diagnostics** and **therapy**.

- New image processing and data analysis strategies, including radiomics approaches, need to be developed and extensively validated.



Long-standing collaboration with Italian & European centers (hospitals / IRCCS) and with international consortia for data sharing

Proposal for analysis of lung CT of patients with Covid-19

Proposal: **LQC** - Lung Quantification for COVID-19



Innova per l'Italia

LQC aims to extrapolate prognostic information, i.e. the probability of evolving in a clinically serious situation, through the use of AI on clinical data (blood, comorbidity, anamnestic) and lung CT images acquired at the baseline.

Objectives:

1. Quantitative and objective assessment of the lung areas affected by interstitial pneumonia (radiomic analysis)
2. Integration of clinical and epidemiological information with image analysis results to provide a single prognostic index that helps to prioritize patients and predict the need of intensive care.



Synergy with DORIAN (A. Chincarini, INFN-TT)



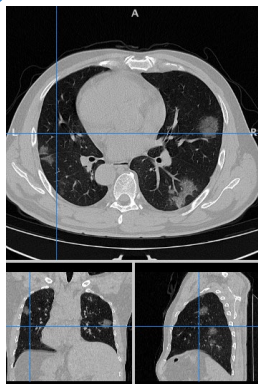
DORIAN

The AIM working group on lung CT analysis (AIM-Covid19-WG)

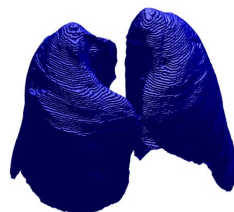
AIM1: Multicenter Data Harmonization

AIM2: Quantification

AIM3: Predictive Models

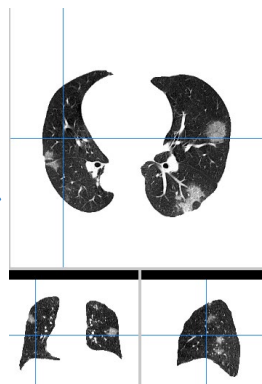


Lung volume segmentation

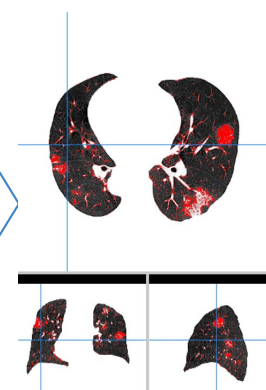


Classical algorithms for lung segmentation fail when lung appearance is strongly affected by interstitial pneumonia

==> Deep learning segmentation methods need thousands of annotated cases to be "transferred" to accomplish this task



Quantification of lung parenchyma affected by ground glass (GG) opacities



- Quantitative information on the amount of GG opacities and their distribution, possibly combined with clinical and epidemiological patient's information, may be relevant to set up predictive models for patients' stratification, prognosis prediction, etc.
- Even only pure quantification modules, once properly validated, could be valuable tools for clinicians to set up large-scale population studies

- AIM-Covid19-WG** has collected interest by other INFN groups interested also in radiomics studies in a broad range (LNS, PV)
- Synergy with **ML_INF** (T. Boccali)
- Open issues: **access to large data samples**



Three-parties scientific agreement



Joint EU proposal in preparation

Correlazioni tra inquinanti atmosferici e diffusione/effetti del virus - 1

- S. Sciomer et al., “SARS-CoV-2 spread in Northern Italy: what about the pollution role?”, *Environ Monit Assess* 192, 325 (2020).
<https://doi.org/10.1007>
- M. Coccia, “Factors determining the diffusion of COVID-19 and suggested strategy to prevent future accelerated viral infectivity similar to COVID”, *Scie Tot Env* 729 (2020) 138474,
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138474>
- D. Fattorini and F. Regoli, “Role of the chronic air pollution levels in the Covid-19 outbreak risk in Italy”, *Env Poll* 264 (2020) 114732,
- P. Martelletti and L. Martelletti, “Air Pollution and the Novel Covid-19 Disease: a Putative Disease Risk Factor”, *SN Compr. Clin. Med.* (2020) 2:383–387, <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00274-4>
- E. Bontempi, “First data analysis about possible COVID-19 virus airborne diffusion due to air particulate matter (PM): The case of Lombardy (Italy)”, *Environ. Res.* 186, July 2020, 109639,
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109639>

Correlazioni tra inquinanti atmosferici e diffusione/effetti del virus - 2

- Competenze e framework:

- Settore con esperienze, competenze e strumentazione in diverse strutture (FI, GE, MI, LE)
- Campionamento di particolato atmosferico nelle diverse frazioni (PM10, PM2.5, PM1, nano-particelle) e ad alta risoluzione temporale
- Misure di concentrazioni elementali e delle componenti carboniose del particolato in campioni giornalieri e/o raccolti ad alta risoluzione temporale e con separazione dimensionale, in particolare usando tecniche di analisi con fasci ionici (PIXE e PIGE) all'acceleratore LABEC della Sezione INFN di Firenze
- Uso della camera di simulazione atmosferica (Chambre) della Sezione di Genova per simulare l'interazione tra aerosol e batteri non-patogeni
- Studio del bio-aerosol (Lecce)
- Calcoli di dinamica degli aerosol (tempi di residenza, deposizione, distanze,...) e verifica mediante misure con aerosol generator e OPC (Optical Particle Counter) (Milano)
- **N.B. Tutte queste infrastrutture e facility fanno parte del nodo italiano di ACTRIS** (ERIC per le osservazioni e la ricerca scientifica europea su aerosol, nubi e gas in traccia, che vede Lecce e Genova come National Facilities e il LABEC di Firenze come Central Facility e Topical Centre).

Correlazioni tra inquinanti atmosferici e diffusione/effetti del virus - 3

IS-ABS PROJECT: INTEGRATED SYSTEM FOR AEROSOL AND BIOAEROSOL STUDIES AT THE PIERRE AUGER OBSERVATORY

IS_ABS Integrated **S**ystem for **A**erosol and **B**ioaerosol **S**tudies at the Pierre Auger Observatory

3 years project

INFN-Le (5 scientists + 2 technicians) – A.P. Caricato

INFN-Fi (6 scientists)

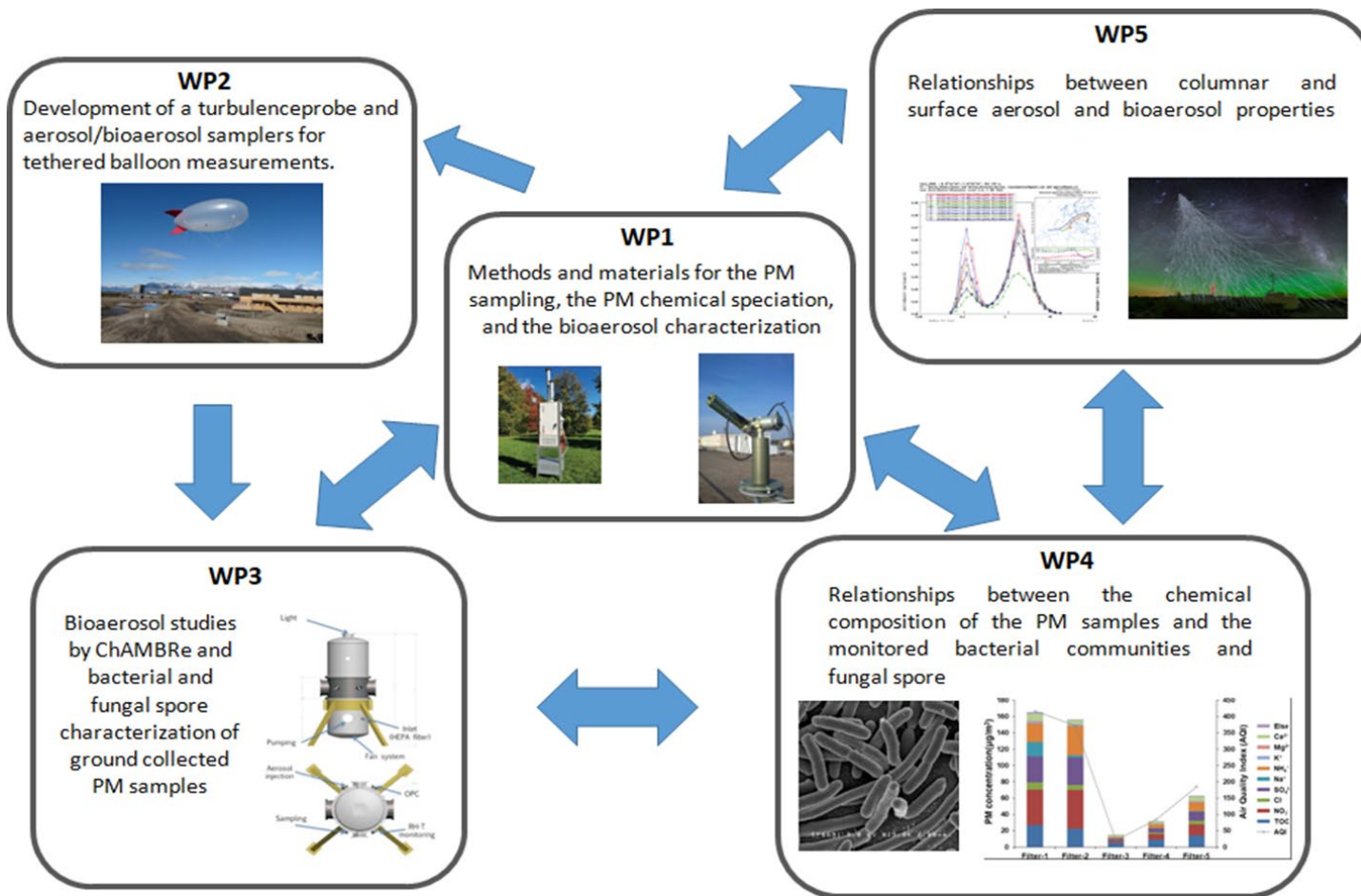
INFN-Ge (3 Scientists)

6 FTE

Correlazioni tra inquinanti atmosferici e diffusione/effetti del virus - 4

IS-ABS PROJECT: INTEGRATED SYSTEM FOR AEROSOL AND BIOAEROSOL STUDIES AT THE PIERRE AUGER OBSERVATORY

IS_ABS:



Nuovi bio-sensori “lab-on-a-chip”-1



Trento Institute for
Fundamental Physics
and Applications

Biosensing for Covid-19 and Viruses Detection



UNIVERSITÀ
DI TRENTO
Department of
Industrial Engineering

BIotech
BIOtec
Biomedical Technologies



UNIVERSITÀ
di VERONA

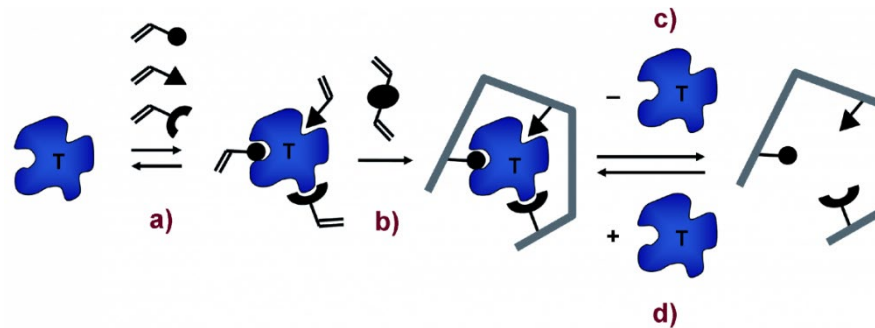
Dipartimento
di BIOTECNOLOGIE



- Alessandra Bossi – UNIVR Department of Biotechnology
- Gian Franco Dalla Betta – TIFPA – UNITN Department of Industrial Engineering
- Devid Maniglio – TIFPA – UNITN Department of Industrial Engineering
- Antonella Motta – TIFPA – UNITN Department of Industrial Engineering
- Lucio Pancheri – TIFPA – UNITN Department of Industrial Engineering
- Massimo Pizzato - UNITN Department of Cellular, Computational and Integrative Biology - CIBIO
- Alberto Quaranta – TIFPA – UNITN Department of Industrial Engineering

Nuovi bio-sensori “lab-on-a-chip”- 2

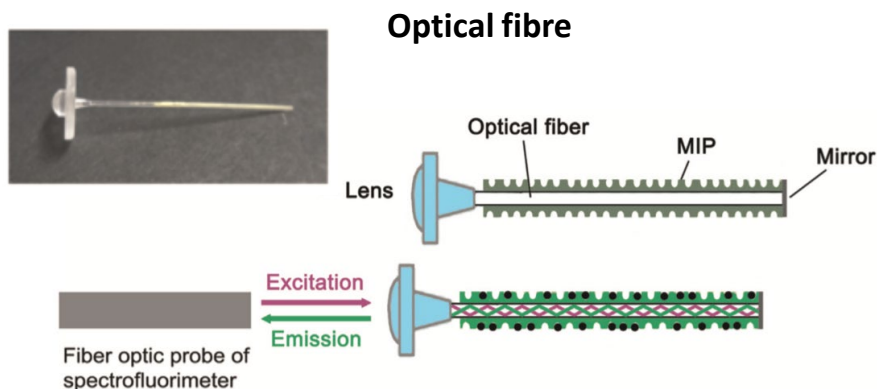
Molecularly Imprinted Polymers



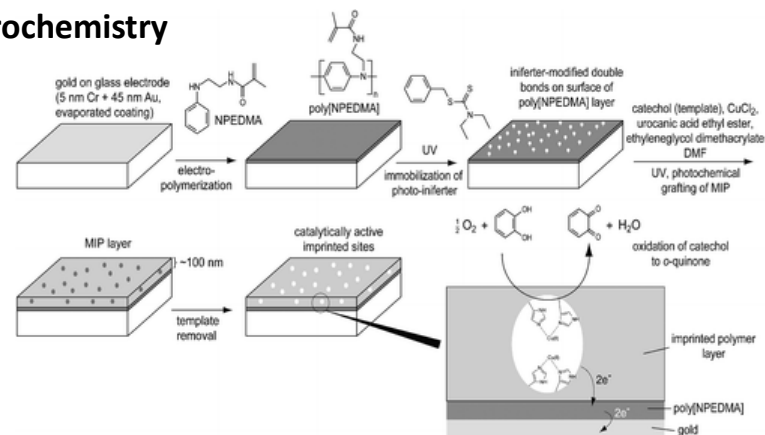
- Any analyte can be imprinted: small molecules, cells, proteins, **viruses**
- **Robust; Cheap; Sterilizable; Suitable for microfabrication**
- Integrated easily to the detection systems/electronics
- Scalable in dimensions: from bulk micromaterials to nanomaterials (↑mass transfer; 1 binding site/NPs)
- **Antibody replacement** in immunoassays and **in sensors**; cell imaging; theranostics; *in vivo*
- Soft nanogels adapt to fit the analyte

Nuovi bio-sensori “lab-on-a-chip” - 3

Sensing with MIPs



Electrochemistry



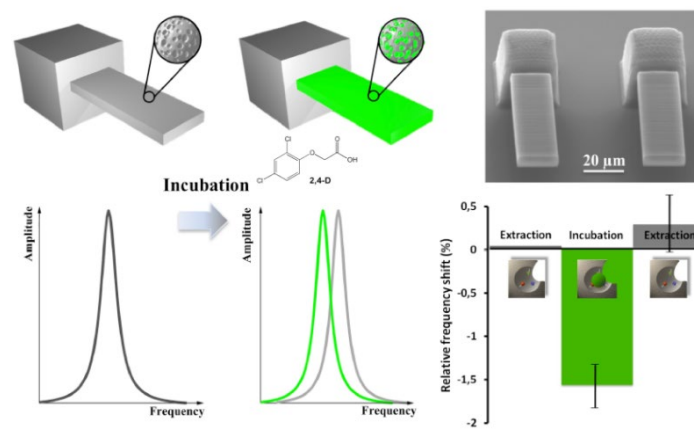
MIPs can be prepared as:

- macromaterials (bulk)
- Nanomaterials
- Thin films

Advantages:

- Allows different sensors configurations
- Bulk is cheap and robust
- nanoMIP allows high sensitivities

Microcantilever



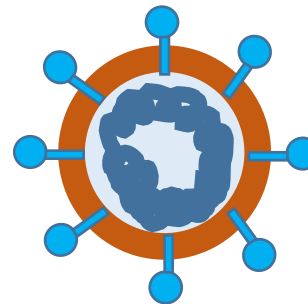
Nuovi bio-sensori “lab-on-a-chip”- 4

Virus-Cell Interaction Lab

Research areas:

- Virus replication mechanisms
- Virus interactions and cell pathways
- Immunity mechanisms
- Tests for virus detection and quantification
- Recombinant viral vectors development
- Screening of antiviral drugs

SARS-CoV-2

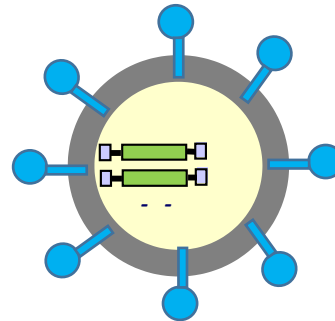


Safety level: **BSL3**



Planned activities:

- Production of viral pseudotypes
- Production and manipulation of SARS-Cov-2
- Virus detection and quantification



Lentiviral pseudotyped vector

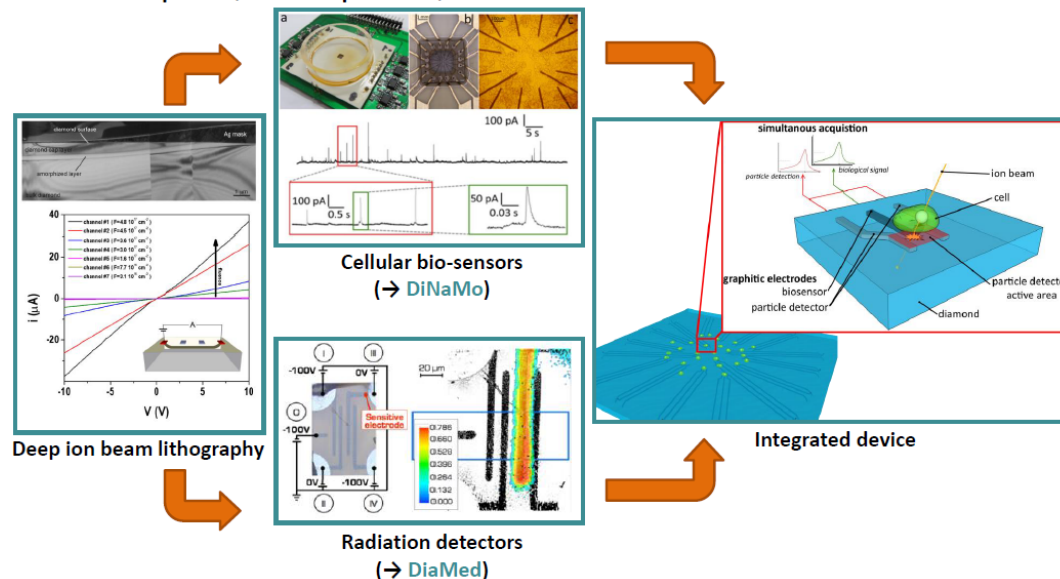
Safety level: **BSL2**



Nuovi bio-sensori “lab-on-a-chip”- 5

- Grant giovani “DiNaMo” (2015-16), esperimento DIACELL (2017-19), Grant giovani DIESIS (2016-17)
- TO, LNL, INRIM, UniTO (DSTF)
- Test per riconoscimento di catene di RNA
- Biosensori su diamanti nanostrutturati (IBL) a risposta ottica basata su centri di colore

Diamond substrate: robust & reproducible, bio-compatible, non-toxic, optically transparent, tissue equivalent, radiation hard



Low Dose Radiation Therapy - 1

- Terapia efficace per la cura di varie tipologie di malattie non neoplastiche, incluse le infiammazioni acute da polmoniti virali
 - E.J.Calabrese and G. Dhawan, *“How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today?”*, Yale J Biol Med. 2013; 86:555–570).
- Vasta letteratura scientifica sulla LDRT
 - M.H. “Seegenschmiedt et al., *“Radiotherapy for Non-Malignant Disorders”*, Springer Berlin Heidelberg, 2008.
 - E. J. Calabrese, *“Radiotherapy treatment of human inflammatory diseases and conditions: Optimal dose”* Hum. Exp. Toxicol., 2019 Aug;38(8):888-898.

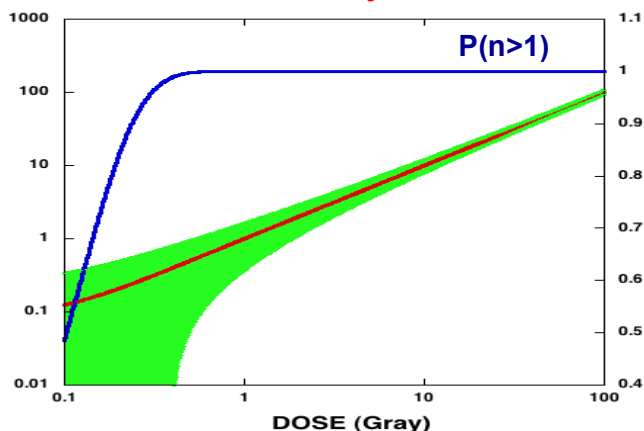
Low Dose Radiation Therapy - 2

- Attualmente vasto interesse nella comunità medico-scientifica per l'uso della LDRT per il trattamento dello stato iper-infiammatorio causato da COVID-19.
 - G. Dhawan, et al., «Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS)», *Radiotherapy and Oncology*, 2020
 - F. Rödel et al., «Low-dose radiation therapy for COVID-19 pneumopathy: what is the evidence», *Strahlenther Onkol.*, May 9 2020
 - C. Kirkby C and M. Mackenzie, «Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia?», *Radiother. Oncol.*, Apr. 6 2020
 - D. Schaeue and W. H. McBride, «Flying by the Seat of our Pants-Is low Dose Radiation Therapy for COVID-19 an Option?», *International Journal of Radiation Biology*, 2020
- Diversi trial clinici in corso nel mondo, uno anche in Italia (Brescia)
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04377477>
- Aspetti potenzialmente favorevoli sul rapporto rischio/beneficio in casi COVID:
 - età generalmente avanzata dei pazienti gravi (riduzione del rischio di tumori radio-indotti)
 - gravità del quadro clinico rispetto al rischio
 - velocità dell'effetto anti infiammatorio (da 0.5 a 3-4 ore)

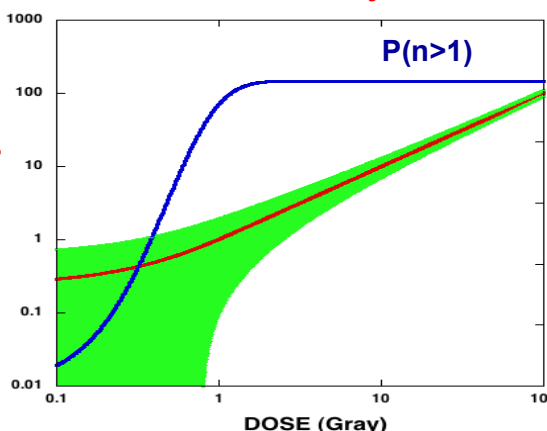
Low Dose Radiation Therapy - 3

- Problemi (e opportunita' di contributi): ad oggi la LDRT viene effettuata con raggi X da diverse sorgenti, senza tener conto della diversa efficacia biologica alle diverse energie e senza un approfondito studio microdosimetrico
 - Protocolli basati solo sulla dosimetria (valori medi) vanno bene ad alte dosi, ma sono carenti a basse dosi e alti LET
 - A dosi di 0.1 Gy e assunto un bersaglio di 1 μm di diam. diventa fondamentale la stocastica del deposito energetico, basata sulla microdosimetria.
 - Codici come Geant4-DNA sono in grado di simulare l'interazione della radiazione a livello cellulare e a livello di strutture come il DNA o l'RNA. Expertise su Geant4-DNA è già presente in CSN5 con le attività all'interno di MC-INFN.

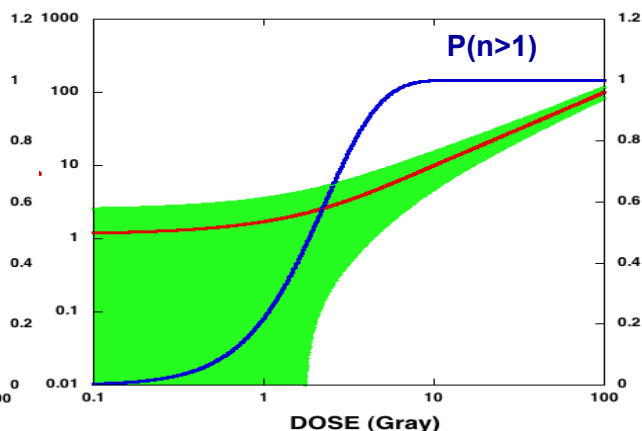
MV X-rays



200 kV X-rays



8 kV X-rays



Low Dose Radiation Therapy - 4

- Altre osservazioni:
 - L'uso dei protoni non pare essere stato studiato. Esso potrebbe portare a vantaggi/reazioni diverse
 - L'uso di fasci flash potrebbe, anche generati da interazione laser-materia, potrebbe altresì portare a differenze e aspetti nuovi da studiare/capire
 - Possibili collaborazioni con:
 - Ospedali/IRCCS
 - ISS
 - Radiobiologia
 - Genetica molecolare
 - GSI
 - COMBINE Group (UniCT)

Calcolo - 1

- Il tema del calcolo gioca già' un ruolo chiave in:
 - Radiomica
 - Machine Learning; Deep Learning; Network models; Image processing; Data filtering; Pattern recognition; Feature extraction; Feature classification;...
 - Correlazioni tra inquinanti atmosferici e diffusione/effetti del virus
 - Modellistica (Computational Fluid Dynamics)
 - Low Dose Radiation Therapy
 - Simulazioni con Geant4-DNA di interazione di radiazione a livello cellulare o a livello di materiale genetico

Calcolo - 2

- Immunizzazione con virus inattivati e' una delle strategie vaccinali attualmente perseguite
- Inattivazione virus con radiazioni ionizzanti $\Rightarrow$ fotoni γ danneggiano l'RNA virale, ma anche le proteine del capsido $\Rightarrow$ alterazione delle loro proprieta' antigeniche e quindi della capacita' del virus inattivato di conferire un'immunita' efficace
- Uso di radiazione ad alto LET localizzato (ioni) per indurre un minor danno a livello di membrana a parita' di lesioni indotte nell'RNA, perche' un singolo ione che attraversa il capsido e' sufficiente ad inattivare il virus.
- MC toolkit Geant4-DNA;
 - Modellizzazione 3D realistica del virus
 - Simulazione dei danni provocati da γ e ioni
- Z. Francis et al., "Monte Carlo simulation of SARS-CoV-2 radiation-induced inactivation for vaccine development", arXiv:2005.06201v1 [physics.bio-ph], 13 May 2020

Calcolo - 3

- Una prospettiva piu' a lungo (?) termine: Quantum Computing (Quantum Image Processing)
 - Storage
 - Retrieval
 - Machine learning algorithms
- Proposta UniPD-INFN per il Bando WCRI: struttura di calcolo quantistico presso UniPD: possibile sinergia?

Opportunita' di finanziamento

- Numerose opportunita' in ambito UE e nazionale
 - 1^a Call SC1-PHE-CORONAVIRUS-2020, budget tot. 48.5 M€, outcome 30 marzo 2020, 18 progetti finanziati
 - Excalate4CoV
 - 2^a Call SC1-PHE-CORONAVIRUS-2020, scadenza 11 giugno 2020
 - the focus of this Expression of Interest is **not to develop new diagnostics, therapeutics or vaccine compounds or solutions**, but rather to complete and deploy readily available solutions
 - EIC Open Call
 - Bando nazionale MUR sul COVID-19 (prossima apertura)
- Definire in modo concordato una procedura comunicativa dei ricercatori che partecipano ai bandi
- Definire un workflow adeguato per gli step principali da seguire per proporre e sottomettere un progetto

Workshop dedicato ai temi COVID-19

- In fase di definizione un Workshop sulle attività in corso e sui possibili sviluppi
- Programma su una giornata, data ancora da stabilire
- Informazioni più dettagliate saranno circolate asap

Outlook

- In CSN5 sono presenti diverse competenze per potenziali contributi significativi.
- Essenziale non disperdere le risorse, ma individuare settori di ricerca dove:
 - La nostra comunità scientifica ed il nostro know-how possano dare contributi essenziali
 - Sia possibile aggregare gruppi forti su progetti ad alto impatto
 - Sia possibile individuare collaborazioni internazionali di alto profilo
 - Sia possibile competere con buone chances ai vari bandi nazionali/europei
- Le comunità mediche (clinici, immunologi, virologi, ecc.) di riferimento vanno coinvolte immediatamente
- Visione e strategia d'insieme dell'Ente: cabina di regia unica sul COVID?