

DIAGNOSTICA

DALLA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ALLA MEDICINA DI PRECISIONE: IL CONTRIBUTO DELLE SCIENZE OMICHE NELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

From risk stratification to precision medicine: the contribution of omics sciences in cardiovascular diseases

GRUPPO OMIGEN (OMICS AI YOUNG GENERATION):

**HYGERTA BERISHA¹, RICCARDO BERTI², CHIARA COMI¹, CARMINE DE LUCA³,
MARTINA FERRANDINO^{4,5}, CLAUDIA GIGLIONE¹, REHAM HATTAB¹, MARTA IAIA¹,
ELENA OLMASTRONI¹, CHIARA PAVANELLO¹, CAMILLA PORTINARI²,
RICCARDO MATTIA RICCIARDI⁶, RICCARDO RIZZO¹, STEFANO SCOTTI¹,
RICCARDO SPAGGIARI⁷**

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano;

²Clinica Medica I, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova; ³Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli; ⁴Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;

⁵CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli; ⁶Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti; ⁷Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna, Università degli Studi di Ferrara

OMIGEN – OMics AI Young GENeration

All'interno della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) nasce OMIGEN, il gruppo dedicato ai giovani ricercatori interessati all'applicazione delle tecniche omics e dell'intelligenza artificiale nello studio delle malattie cardiovascolari. OMIGEN si propone di favorire la collaborazione interdisciplinare, promuovere la formazione scientifica avanzata e stimolare lo sviluppo di approcci innovativi per la ricerca cardiovascolare. Il gruppo rappresenta un'opportunità unica per condividere conoscenze, esperienze e progetti tra giovani scienziati impegnati nell'integrazione di metodologie all'avanguardia.

Indirizzo per la corrispondenza

Elena Olmastroni
E-mail: elena.olmastroni@unimi.it

SUMMARY

Cardiovascular diseases (CVDs) remain the leading cause of mortality worldwide. Despite significant therapeutic advances, traditional risk stratification models, based on a limited number of clinical factors, show suboptimal predictive performance at the individual level and fail to capture the underlying biological complexity of CVDs. In this context, CVDs can be interpreted as “network diseases,” resulting from dynamic and non-linear interactions among genetic, molecular, environmental, and behavioural factors.

Omics sciences (genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) provide a systemic, high-resolution view of the different levels of biological organization, enabling the linkage between genetic predisposition, pathophysiological mechanisms, and clinical phenotype. Multi-omics integration overcomes the limitations of single-omic approaches by facilitating the identification of biological pathways, molecular disease subtypes, and potential therapeutic targets, in accordance with the network medicine paradigm.

However, the complexity and high dimensionality of multi-omics datasets require advanced analytical methodologies. In this scenario, artificial intelligence and machine learning have assumed a central role, enabling the identification of complex patterns, supporting risk stratification, molecular phenotyping, and the systemic interpretation of biological networks. Nonetheless, significant challenges remain, including sample variability, technological limitations, model interpretability, and clinical translatability.

This review critically examines the contribution of omics sciences and advanced computational methodologies to precision cardiovascular medicine, discussing their potential, limitations, and future perspectives.

Keywords: *Cardiovascular diseases, omics sciences, multi-omics integration, machine learning, precision cardiovascular medicine, artificial intelligence.*

Introduzione: limiti dei modelli tradizionali di rischio cardiovascolare e nuove esigenze predittive

Le malattie cardiovascolari (*cardiovascular diseases*, CVD) rappresentano tuttora la principale causa di mortalità a livello globale (1). Nonostante i significativi progressi terapeutici degli ultimi decenni - in particolare nel controllo dei fattori di rischio tradizionali e nella gestione dell'evento acuto - il *burden* complessivo delle malattie cardiovascolari continua ad aumentare, soprattutto in termini di prevalenza di condizioni croniche e di disabilità a lungo termine (2).

La possibilità di identificare precocemente i soggetti a maggior rischio di eventi cardiovascolari rappresenta un passaggio chiave per ottimizzare l'allocazione delle risorse sanitarie, guidare le decisioni terapeutiche e personalizzare gli interventi preventivi. Tuttavia, gli strumenti attualmente utilizzati per la stima del rischio cardiovascolare individuale presentano limiti strutturali sempre più evidenti.

I principali modelli di rischio clinico, come SCORE2 (3), *Framingham Risk Score* (4) o *Pooled Cohort Equations* (5), si basano su un numero ristretto di variabili cliniche e biochimiche, quali età, sesso, pressione arteriosa, profilo lipidico, fumo e diabete. Sebbene questi fattori siano fortemente associati al rischio cardiovascolare a livello di popolazione, la loro capacità discriminante a livello individuale rimane subottimale. In particolare, tali modelli mostrano una limitata accuratezza nel predire eventi in soggetti classificati a rischio intermedio e non riescono a spiegare una quota significativa della variabilità individuale del rischio cardiovascolare. Un ulteriore limite concettuale di questi algoritmi riguarda le assunzioni statistiche su cui si basano. I modelli tradizionali utilizzano infatti approcci di regressione che descrivono il rischio come il risultato di relazioni semplici e indipendenti tra i singoli fattori considerati e l'esito clinico⁶. Tuttavia, la biologia delle malattie cardiovascolari è intrinsecamente complessa e non lineare, caratterizzata da interazioni dinamiche

tra fattori genetici, molecolari, ambientali e comportamentali.

Le CVD possono oggi essere interpretate come vere e proprie “malattie di rete” (*Figura 1*), in cui molteplici livelli biologici interagiscono in modo coordinato nel determinare la suscettibilità individuale, la progressione della patologia e la risposta agli interventi terapeutici. In questo contesto, una valutazione del rischio basata esclusivamente su pochi parametri clinici rappresenta una semplificazione eccessiva, incapace di cogliere la complessità biologica sottostante.

Queste considerazioni hanno progressivamente portato all'emergere di un nuovo paradigma nella ricerca cardiovascolare: l'integrazione delle scienze omiche nella valutazione del rischio e nella comprensione dei meccanismi patogenetici. Le tecnologie omiche offrono infatti la possibilità di analizzare in modo globale e non frammentario i diversi livelli dell'organizzazione biologica, fornendo una rappresentazione più profonda e dinamica dello stato di salute cardiovascolare (7).

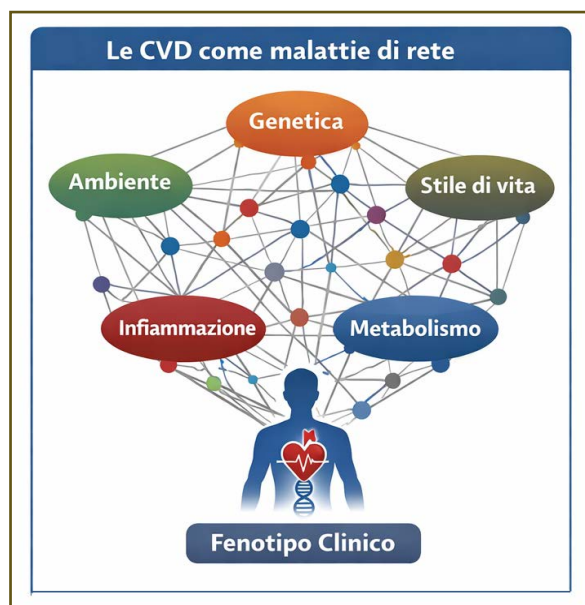


Figura 1 - Il paradigma delle malattie cardiovascolari come sistemi biologici complessi e interconnessi.

Elenco degli argomenti trattati

- Le malattie cardiovascolari come patologie complesse e multifattoriali, non pienamente spiegabili dai modelli di rischio clinici tradizionali.
- I limiti concettuali e predittivi degli algoritmi di stratificazione del rischio basati esclusivamente su fattori clinici e biochimici convenzionali.
- Il ruolo delle scienze omiche nel fornire una rappresentazione globale e ad alta risoluzione dei diversi livelli dell'organizzazione biologica.
- Le principali piattaforme tecnologiche alla base delle analisi omiche, inclusi Next Generation Sequencing, spettrometria di massa, risonanza magnetica nucleare e piattaforme proteiche ad alta dimensionalità.
- Il contributo dell'integrazione multi-omica e della network medicine nella comprensione sistemica della patogenesi cardiovascolare.
- L'applicazione dell'intelligenza artificiale e del machine learning per l'analisi di dataset multi-omici ad alta dimensionalità e per la costruzione di modelli predittivi avanzati.
- Le applicazioni cliniche delle scienze omiche, con particolare riferimento alla stratificazione del rischio cardiovascolare, alla fenotipizzazione molecolare dei pazienti e alla scoperta di nuovi target terapeutici.
- Le principali criticità metodologiche e tecnologiche che limitano l'attuale trasferibilità clinica delle analisi omiche.
- Le prospettive future della cardiologia di precisione, basate sull'integrazione di dati omici, clinici e computazionali per una medicina cardiovascolare personalizzata.

La presente rassegna si propone di esaminare criticamente il contributo delle principali discipline omiche, tra cui genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica, alla stratificazione del rischio cardiovascolare e allo sviluppo di una medicina cardiovascolare di precisione. Particolare attenzione sarà dedicata all'integrazione multi-omica e al ruolo delle metodologie computazionali avanzate nel tradurre la complessità biomolecolare in applicazioni clinicamente rilevanti.

Le scienze omiche nella medicina cardiovascolare: una visione integrata della complessità biologica

Negli ultimi due decenni, lo sviluppo delle scienze omiche ha profondamente modificato il modo di studiare le malattie cardiovascolari, introducendo un approccio sistemico in grado di superare la visione riduzionistica tradizionale. Con il termine “omiche” si indica l’insieme delle discipline che analizzano in modo globale e ad alta dimensionalità i diversi livelli dell’organizzazione biologica, consentendo di descrivere non singoli fattori di rischio, ma interi sistemi molecolari e le loro reciproche interazioni (8).

A differenza dell’approccio convenzionale, che si concentra su pochi biomarcatori clinici selezionati a priori, le tecnologie omiche permettono di acquisire una quantità massiva di informazioni non filtrate, offrendo una rappresentazione più completa dello stato biologico dell’individuo.

Le principali discipline omiche applicate alla ricerca cardiovascolare includono la genomica, l’epigenomica e la trascrittomica, la proteomica e la metabolomica (9, 10). Ciascuna di esse fornisce una prospettiva distinta ma complementare sul *continuum* che collega il rischio costituzionale iniziale allo stato fisiopatologico attuale, risultante dall’interazione dinamica tra predisposizione individuale e fattori ambientali nel corso della vita.

La *genomica* rappresenta il livello più “a monte” dell’informazione biologica e descrive il patrimonio genetico ereditato, fornendo una stima del rischio cardiovascolare intrinseco. Le varianti genetiche associate alle CVD identificano una predisposizione che rimane sostanzialmente stabile nel corso della vita, ma che, da sola, non è sufficiente a spiegare l’intera variabilità del rischio individuale.

L’*epigenomica* e la *trascrittomica* costituiscono il ponte funzionale tra genotipo e fenotipo. Attraverso meccanismi quali la metilazione del

DNA, le modificazioni istoniche e la regolazione mediata da microRNA, questi livelli omici riflettono l’interazione tra geni e ambiente. Essi catturano l’impatto di fattori esterni, come dieta, fumo, stress e infiammazione cronica, sulla regolazione dell’espressione genica, offrendo una visione più dinamica e modulabile del rischio cardiovascolare.

La *proteomica* e la *metabolomica* rappresentano i livelli più prossimi al fenotipo clinico. La proteomica descrive l’insieme delle proteine espresse e delle loro modificazioni post-traduzionali, mentre la metabolomica analizza i metaboliti, ovvero i prodotti finali delle vie biochimiche cellulari. Questi due domini forniscono una fotografia funzionale dello stato biologico corrente, riflettendo in modo diretto l’attività dei pathway molecolari coinvolti nella patogenesi cardiovascolare.

Considerate singolarmente, ciascuna disciplina omica cattura solo una dimensione della

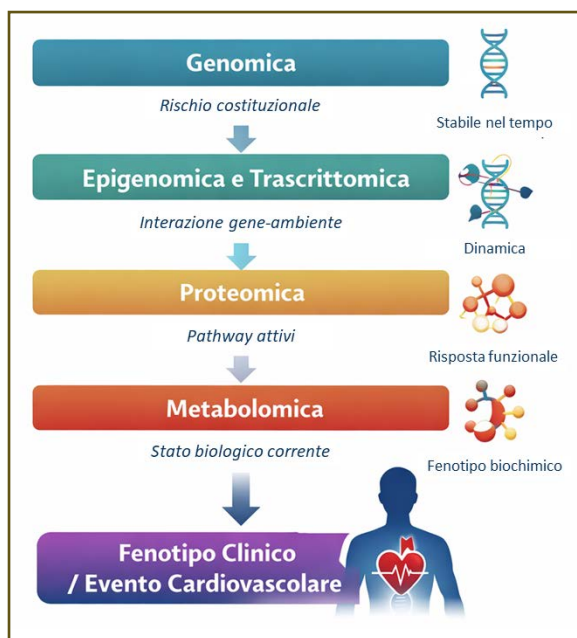


Figura 2 - Rappresentazione del continuum biologico che collega la predisposizione genetica al fenotipo cardiovascolare attraverso i diversi livelli omici, evidenziandone il contributo complementare alla stratificazione del rischio.

complessità biologica. Tuttavia, è la loro integrazione a rappresentare il vero salto concettuale. L'approccio multi-omico consente infatti di collegare il rischio genetico di base con i meccanismi regolatori intermedi e con le alterazioni molecolari, effettivamente responsabili della manifestazione clinica della malattia.

In ambito cardiovascolare, questa visione integrata permette di superare il concetto di rischio medio di popolazione e di avvicinarsi a una caratterizzazione molecolare individuale della malattia (*Figura 2*).

L'obiettivo di questo nuovo paradigma non è sostituire i modelli clinici esistenti, ma arricchirli con informazioni biologiche ad alta dimensionalità. Tuttavia, la traduzione di questa visione integrata in evidenze misurabili e riproducibili dipende in modo cruciale dalle tecnologie analitiche utilizzate. Comprendere i principi e i limiti delle piattaforme omiche è pertanto un passaggio essenziale per valutare il reale potenziale applicativo di questi approcci.

Tecnologie omiche nella ricerca cardiovascolare: sequenziamento, spettrometria di massa e piattaforme ad alta dimensionalità

L'applicazione delle scienze omiche alla ricerca cardiovascolare è strettamente legata allo sviluppo di piattaforme tecnologiche in grado di misurare in modo accurato, riproducibile e su larga scala le diverse componenti molecolari dei sistemi biologici.

Tra le tecnologie più rilevanti in ambito cardiovascolare rientrano il *Next Generation Sequencing* (NGS), la spettrometria di massa (*mass spectrometry*, MS), la risonanza magnetica nucleare (*nuclear magnetic resonance*, NMR) e le piattaforme proteiche basate su immunodosaggi *multiplex* (11).

La scelta della tecnologia omica deve essere guidata dall'obiettivo dello studio, dal contesto clinico e dalle risorse disponibili. Ogni piattaforma presenta un compromesso tra profondità

dell'informazione, robustezza tecnica e traducibilità clinica. L'eterogeneità delle tecnologie utilizzate rappresenta oggi una delle principali sfide nell'integrazione multi-omica, richiedendo strategie di normalizzazione e analisi avanzate per garantire la comparabilità dei dati.

Next Generation Sequencing (NGS)

Il Next Generation Sequencing rappresenta la tecnologia di riferimento per le analisi genomiche ed epigenomiche. Rispetto al sequenziamento tradizionale, l'NGS consente la lettura parallela di milioni di frammenti di DNA o RNA, permettendo l'analisi dell'intero genoma (*whole genome sequencing*), dell'esoma (*whole exome sequencing*) o del trascrittoma (*RNA sequencing*).

In ambito cardiovascolare, l'NGS ha reso possibile l'identificazione di varianti genetiche associate al rischio di malattia, l'analisi dei profili di espressione genica e lo studio delle modificazioni epigenetiche in diversi contesti, sia sperimentali che clinici. Il principale vantaggio di questa tecnologia risiede nell'elevata risoluzione e nella capacità di esplorare regioni genomiche non ipotizzate a priori. Tuttavia, i costi, la complessità computazionale e la gestione dei dati rimangono attualmente fattori limitanti per un'adozione clinica estesa.

Spettrometria di massa (MS)

La spettrometria di massa costituisce la piattaforma analitica centrale per la proteomica e la metabolomica. Il principio di base consiste nella separazione e identificazione delle molecole in funzione del loro rapporto massa/carica (m/z), consentendo una caratterizzazione dettagliata di proteine, peptidi e metaboliti presenti in un campione biologico.

Nella ricerca cardiovascolare, la MS viene tipicamente combinata con tecniche cromatografiche, come la cromatografia liquida (LC-MS) o la gascromatografia (GC-MS) per migliorare la separazione delle molecole prima dell'analisi. Sono distinguibili due approcci

principali: le analisi targeted, focalizzate su molecole note e quantificabili con elevata precisione, e le analisi untargeted, di natura esplorativa, finalizzate all'identificazione di potenziali nuovi biomarcatori o all'analisi di *pathway* patogenetici complessi.

L'elevata sensibilità e la flessibilità della MS ne fanno uno strumento estremamente potente, ma anche suscettibile a variabilità tecnica e *batch effects*, che richiedono un controllo metodologico rigoroso.

Risonanza magnetica nucleare (NMR)

La spettroscopia NMR rappresenta un'alternativa complementare alla MS, in particolare nell'ambito della metabolomica. Questa tecnologia sfrutta le proprietà magnetiche dei nuclei atomici per identificare e quantificare i metaboliti presenti in un campione biologico.

Sebbene la NMR presenti una sensibilità inferiore rispetto alla MS, essa offre vantaggi rilevanti in termini di riproducibilità inter-laboratorio, semplicità della preparazione e non-distuttività del campione. Per questi motivi, la NMR è particolarmente adatta a studi di popolazione su larga scala e a contesti in cui la standardizzazione è cruciale, come la ricerca traslazionale e l'implementazione clinica.

Piattaforme proteiche ad alta dimensionalità

Accanto alle tecniche basate su MS, negli ultimi anni si sono affermate piattaforme proteiche basate su immunodosaggi *multiplex*, come le tecnologie di tipo *proximity extension assay*. Questi sistemi consentono la quantificazione simultanea di centinaia o migliaia di proteine a partire da volumi minimi di plasma o siero.

Tali piattaforme (12) combinano una buona sensibilità analitica con un'elevata standardizzazione, rendendole particolarmente attrattive per studi clinici e coorti di grandi dimensioni. In ambito cardiovascolare, esse hanno facilitato l'identificazione di pannelli proteici associati al rischio di eventi e alla progressione della malattia, ponendosi come strumenti di potenziale

integrazione nella pratica clinica, anche a scopo predittivo. La criticità principale di queste piattaforme, spesso di natura proprietaria, è rappresentata dai costi.

Integrazione multi-omica e network medicine: dalla complessità biologica alla comprensione sistemica della malattia cardiovascolare

Se da un lato l'approccio *single-omic* ha rappresentato un passaggio fondamentale per l'approfondimento della comprensione dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie cardiovascolari, dall'altro presenta inevitabili limiti interpretativi, poiché l'analisi isolata dei singoli livelli omici consente di cogliere solo una parte della complessità biologica sottostante.

L'approccio multi-omico nasce con l'obiettivo di superare tali limiti attraverso l'integrazione di dati provenienti da diversi strati biologici all'interno di un unico *framework* analitico. Più che una semplice combinazione di dataset eterogenei, esso mira alla costruzione di modelli biologicamente coerenti in grado di collegare predisposizione genetica, regolazione molecolare e manifestazioni fenotipiche della malattia (10).

Da un punto di vista concettuale, il paradigma multi-omico si colloca nell'ambito della *network medicine*, che interpreta le malattie come il risultato di perturbazioni di reti biologiche complesse (13). In questo contesto, geni, proteine e metaboliti sono considerati elementi interconnessi di sistemi funzionali, le cui interazioni contribuiscono in modo determinante allo sviluppo e alla progressione della patologia cardiovascolare.

L'analisi integrata di genoma, trascrittoma, proteoma e metaboloma consente quindi di identificare nuovi *pathway* biologici, moduli funzionali e circuiti regolatori fisiopatologici, rivelando relazioni non lineari e meccanismi emergenti che potrebbero difficilmente essere individuati mediante l'analisi dei singoli livelli omici considerati separatamente.

Intelligenza artificiale e machine learning nell'analisi multi-omica cardiovascolare

L'integrazione multi-omica richiede la gestione di dataset estremamente complessi, caratterizzati da un numero molto elevato di variabili rispetto ai campioni disponibili e da una marcata eterogeneità strutturale. A ciò si aggiungono relazioni biologiche spesso non lineari e la presenza di rumore sperimentale, rendendo l'analisi dei dati particolarmente impegnativa. In questo contesto, gli approcci statistici tradizionali risultano frequentemente insufficienti per estrarre informazioni rilevanti e costruire modelli predittivi affidabili (14).

Per rispondere a queste sfide, l'intelligenza artificiale (15) (*artificial intelligence*, AI) e, in particolare, il *machine learning* (ML) hanno assunto un ruolo centrale nell'analisi dei dati omici applicati alle malattie cardiovascolari (Figura 3).

L'AI comprende un insieme di metodologie computazionali progettate per apprendere dai dati supportando così i processi decisionali. All'interno di questo ambito, il ML rappresenta

l'approccio più ampiamente utilizzato, poiché consente di riconoscere pattern complessi direttamente dai dati senza richiedere una definizione preventiva dei modelli biologici sottostanti (16).

Il *deep learning*, basato invece su reti neurali profonde, costituisce un'estensione del ML ed è particolarmente adatto all'analisi di strutture dati altamente complesse, sfruttando una logica di apprendimento che simula quella del cervello umano (17). A prescindere dalla metodologia utilizzata, l'impiego di tecniche ML richiede grandi quantità di dati e presenta limitazioni in termini di interpretabilità, un aspetto particolarmente rilevante in ambito clinico.

Nel contesto delle malattie cardiovascolari, le tecniche di ML trovano applicazione principalmente in tre ambiti: la classificazione, il *clustering* e la modellizzazione delle reti biologiche. Gli approcci di apprendimento supervisionato (14, 18), che utilizzano dati etichettati, sono ampiamente impiegati per la previsione di esiti clinici, quali la presenza di placca aterosclerotica, l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori o per la stratificazione del rischio. Algoritmi come *Random Forest*, *Support Vector*

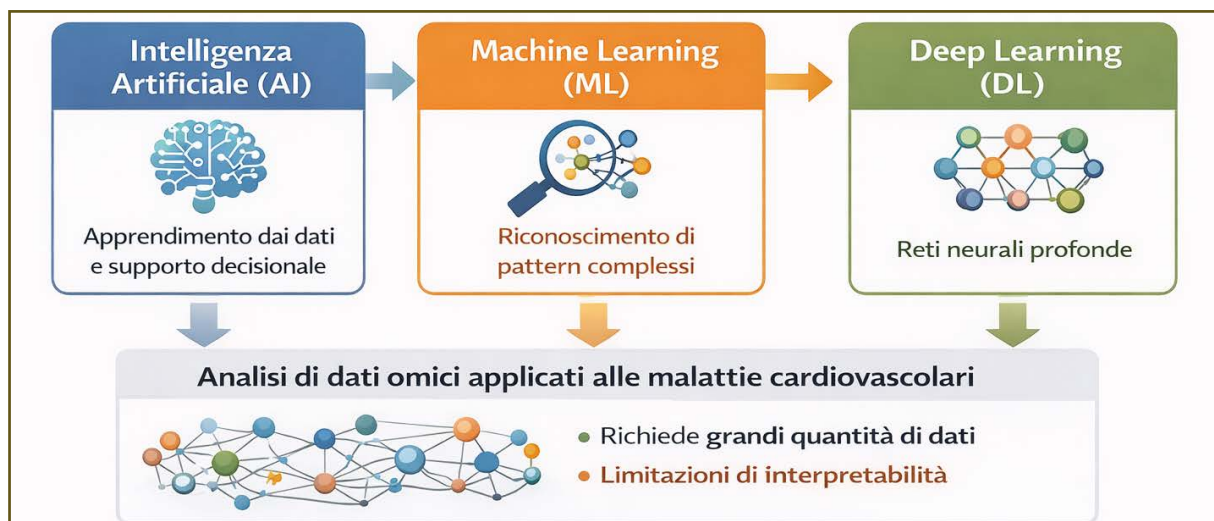


Figura 3 - Inquadramento dei principali approcci di intelligenza artificiale applicati ai dati omici nelle malattie cardiovascolari.

Machines e reti neurali artificiali consentono di integrare simultaneamente informazioni cliniche e multi-omiche per costruire modelli predittivi.

L'apprendimento non supervisionato (14, 19) è invece utilizzato per identificare sottogruppi di pazienti con profili molecolari distinti, contribuendo alla caratterizzazione dell'eterogeneità biologica non catturata dalle classificazioni cliniche tradizionali, aprendo così la strada a strategie di medicina personalizzata.

Un elemento cruciale nell'applicazione del ML ai dati multi-omici (20) è la definizione di *pipeline* analitiche robuste e riproducibili, ovvero procedure di elaborazione dei dati strutturate e sequenziali che garantiscano il pieno controllo sulle tecniche di ML implementate. Infatti, uno dei principali rischi è l'*overfitting*, ovvero la tendenza del modello ad adattarsi eccessivamente ai dati di addestramento, riducendo così la capacità di generalizzazione (21). Per limitarlo, è fondamentale adottare strategie di validazione rigorose, come la *cross-validation* e la validazione esterna su coorti indipendenti.

La qualità dei dati di input rappresenta un ulteriore fattore determinante. Le fasi di pre-processing, normalizzazione, gestione dei dati mancanti e correzione dei *batch effects* sono essenziali per garantire risultati affidabili. In assenza di un controllo metodologico adeguato, anche modelli avanzati possono produrre risultati non riproducibili o addirittura errati.

Infine, nonostante le elevate prestazioni predittive, l'adozione clinica dei modelli di AI e ML è ancora limitata da problemi di interpretabilità. Molti algoritmi, specialmente quelli più avanzati, operano come vere e proprie "*black box*", rendendo difficile comprendere il contributo delle singole variabili alla logica delle predizioni (14). Per affrontare questa criticità, stanno emergendo approcci di *explainable artificial intelligence* (XAI), finalizzati a rendere i modelli più trasparenti e a collegare le decisioni algoritmiche a meccanismi biologicamente plausibili.

Applicazioni cliniche delle scienze omiche: stratificazione del rischio, fenotipizzazione molecolare e scoperta di target terapeutici

L'integrazione delle scienze omiche e delle metodologie computazionali avanzate trova la sua piena rilevanza nella traduzione in applicazioni cliniche concrete, capaci di migliorare la prevenzione, la stratificazione del rischio e il trattamento delle malattie cardiovascolari. In questo contesto, le analisi multi-omiche rappresentano strumenti funzionali a rispondere a tre domande cliniche fondamentali: chi è realmente a rischio di eventi cardiovascolari, quali meccanismi biologici guidano la malattia nei singoli pazienti e come è possibile intervenire in modo mirato ed efficace (*Figura 4*).

Stratificazione del rischio cardiovascolare

La stratificazione del rischio rappresenta l'ambito applicativo più immediato e maturo delle scienze omiche in cardiologia. I modelli clinici tradizionali, pur essendo ampiamente utilizzati, mostrano una capacità discriminante limitata a livello individuale, in particolare nei soggetti classificati a rischio intermedio. L'integrazione di dati omici consente di superare questi limiti, arricchendo la valutazione del rischio con informazioni biologiche ad alta risoluzione (22).

L'uso combinato di dati genetici, proteomici e metabolomici permette di costruire modelli predittivi più accurati, in grado di identificare sottogruppi di individui con un rischio significativamente più elevato rispetto a quanto stimato dai soli fattori clinici. In particolare, le firme multi-omiche possono catturare processi patologici attivi — come infiammazione, disfunzione endoteliale o alterazioni del metabolismo lipidico — prima della comparsa di manifestazioni cliniche evidenti.

Dal punto di vista clinico, una stratificazione del rischio più precisa può tradursi in un miglioramento della prevenzione primaria e se-

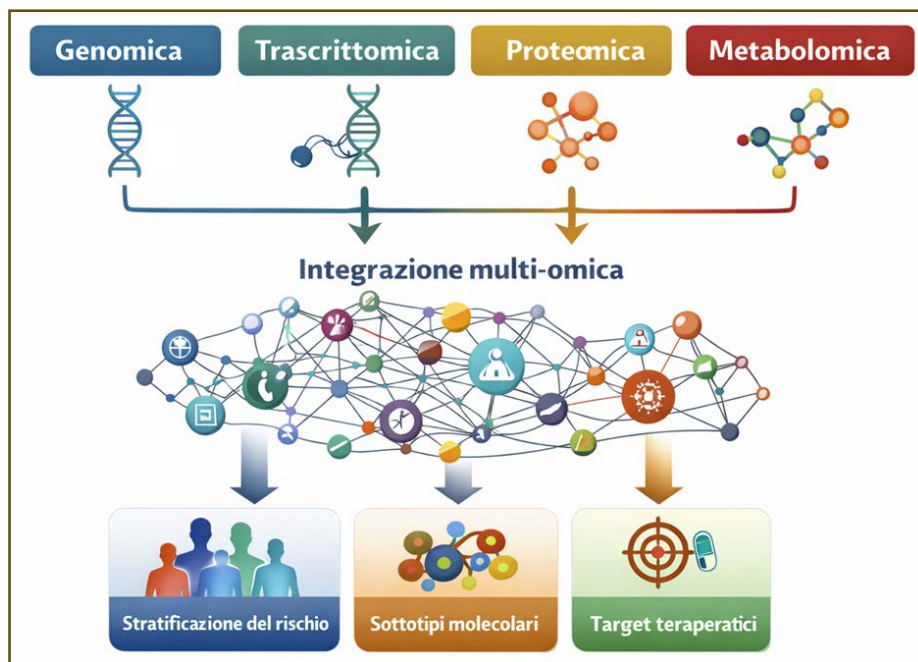


Figura 4
Schema concettuale dell'integrazione multi-omica secondo il paradigma della network medicine, dalla combinazione dei dati molecolari alla generazione di conoscenza clinicamente rilevante.

condaria (23), consentendo di indirizzare interventi intensivi verso i soggetti che ne traggono il massimo beneficio e di evitare trattamenti inutili o sproporzionati nei pazienti a basso rischio biologico (24).

Fenotipizzazione molecolare e sottotipi di malattia

Un secondo ambito applicativo di grande rilevanza è la fenotipizzazione molecolare dei pazienti. Le malattie cardiovascolari, e in particolare l'aterosclerosi, presentano una marcata eterogeneità biologica che non è adeguatamente riflessa dalle classificazioni cliniche convenzionali. Pazienti con caratteristiche cliniche simili possono infatti presentare meccanismi patogenetici profondamente diversi.

Attraverso l'integrazione multi-omica e l'utilizzo di algoritmi di apprendimento non supervisionato, è possibile identificare sottogruppi di pazienti caratterizzati da firme molecolari specifiche (25). Questi sottotipi biologici possono riflettere una predominanza di processi infiammatori, metabolici, immunitari o vascolari, of-

frendo una lettura più raffinata della malattia cardiovascolare.

La fenotipizzazione molecolare ha implicazioni cliniche rilevanti. Essa consente di spiegare la variabilità interindividuale nella progressione della malattia e nella risposta ai trattamenti, aprendo la strada a strategie terapeutiche più personalizzate. In prospettiva, la definizione di sottotipi molecolari potrebbe supportare la selezione dei pazienti per specifici interventi farmacologici o per l'arruolamento in studi clinici mirati (26, 27).

Scoperta di target terapeutici e network medicine

Il terzo ambito applicativo, strettamente connesso al paradigma della *network medicine*, riguarda la scoperta di nuovi target terapeutici. Le analisi multi-omiche consentono di costruire reti biologiche che integrano geni, proteine e metaboliti, permettendo di identificare nodi regolatori chiave coinvolti nella patogenesi cardiovascolare.

A differenza degli approcci tradizionali, che si concentrano su singoli biomarcatori, la *net-*

work medicine mira a individuare componenti molecolari che occupano posizioni strategiche all'interno delle reti biologiche (28). La modulazione di questi nodi può produrre effetti sistemici rilevanti, rendendoli candidati ideali per lo sviluppo di nuove terapie.

Questo approccio è particolarmente promettente per identificare nuovi bersagli farmacologici in *pathway* complessi, come quelli coinvolti nell'infiammazione cronica, nel rimodellamento vascolare o nel metabolismo lipidico. Inoltre, l'integrazione dei dati multi-omici con informazioni cliniche e farmacologiche può facilitare il riposizionamento di farmaci esistenti, accelerando la transizione dalla scoperta molecolare all'applicazione clinica (29).

Criticità metodologiche e limiti attuali delle scienze omiche in ambito cardiovascolare

Nonostante il potenziale trasformativo delle scienze omiche e dell'integrazione multi-omica nella ricerca cardiovascolare, la loro applicazione clinica è ancora limitata da una serie di criticità metodologiche, tecnologiche e interpretative. La comprensione e la consapevolezza di questi limiti è essenziale per valutare correttamente le evidenze disponibili e per guidare lo sviluppo di studi più robusti e clinicamente traducibili.

Variabilità dei campioni e definizione del fenotipo

Una delle principali fonti di complessità negli studi omici riguarda la variabilità biologica dei campioni e la definizione del fenotipo clinico. Pazienti con la stessa diagnosi possono presentare meccanismi patogenetici differenti, generando un elevato rumore fenotipico che può mascherare segnali biologici rilevanti (30). Questa eterogeneità è particolarmente evidente nelle malattie cardiovascolari croniche, caratterizzate da una lunga storia naturale e da una progressione non lineare, ed è impattante soprattutto negli studi con una bassa numerosità campionaria

A ciò si aggiungono le variabilità introdotte dalle fasi pre-analitiche, come le modalità di raccolta, conservazione e processamento dei campioni biologici (31). Differenze apparentemente minime nei protocolli possono influenzare in modo significativo i profili omici, compromettendo la comparabilità dei risultati tra studi e la loro riproducibilità.

Limiti tecnologici e batch effects

Le piattaforme omiche, pur essendo altamente sofisticate, non sono esenti da limiti tecnici. La presenza di *batch effects*, ossia variazioni sistematiche dovute a differenze di strumentazione, reagenti, modalità di pre-trattamento del campione biologico, condizioni o tempi di analisi, rappresenta una delle principali sfide nell'analisi dei dati omici (32). Se non adeguatamente controllati, questi effetti possono essere erroneamente interpretati come segnali biologici reali.

Inoltre, le diverse tecnologie presentano sensibilità differenti, rendendo complessa l'integrazione dei dati provenienti da piattaforme eterogenee. La mancanza di standard condivisi per l'acquisizione e l'analisi dei dati rappresenta un ostacolo significativo alla creazione di dataset di riferimento utilizzabili su larga scala.

Complessità della malattia e limiti spazio-temporali

Un ulteriore limite riguarda la natura dinamica delle malattie cardiovascolari. La maggior parte degli studi omici si basa su misurazioni effettuate in un singolo momento temporale, fornendo una "istantanea" molecolare che può non riflettere l'evoluzione della patologia nel tempo. Studi longitudinali multi-omici, pur essendo più informativi, sono complessi, costosi e ancora relativamente rari (33).

Inoltre, molte analisi vengono condotte su campioni (34) ottenuti da sangue periferico, e non sempre rappresentano fedelmente i processi biologici in atto nei tessuti o nei distretti vascolari direttamente coinvolti nella malattia

(35). Questo è in parte dovuto ad una maggiore difficoltà nel reperire campioni tissutali, ed è una discrepanza che può limitare l'interpretazione dei risultati e la loro rilevanza meccanistica.

Interpretabilità e trasferibilità clinica

Infine, uno dei principali ostacoli alla traduzione clinica delle scienze omiche riguarda l'interpretabilità dei risultati. Modelli predittivi altamente complessi, pur mostrando buone prestazioni statistiche, possono risultare difficili da interpretare dal punto di vista biologico e clinico. In assenza di una chiara comprensione dei meccanismi sottostanti, l'adozione di tali strumenti nella pratica clinica rimane ad oggi dibattuta (36).

Anche la trasferibilità dei risultati tra popolazioni diverse rappresenta una criticità rilevante. Molti studi omici sono condotti in coorti selezionate, spesso di origine caucasica, limitando la generalizzabilità dei modelli predittivi e sollevando questioni di equità nell'applicazione clinica.

Prospettive future e implicazioni clinico-applicative delle scienze omiche in cardiologia

L'evoluzione delle scienze omiche e delle metodologie computazionali avanzate sta progressivamente ridefinendo il paradigma della medicina cardiovascolare, aprendo la strada a un approccio realmente personalizzato alla prevenzione e al trattamento delle malattie cardiovascolari. Sebbene l'applicazione clinica su larga scala di questi strumenti non sia ancora una realtà consolidata, le evidenze attuali indicano con chiarezza le direzioni lungo cui si svilupperà la medicina cardiovascolare di precisione nei prossimi anni.

Una delle principali prospettive future riguarda l'integrazione sistematica delle informazioni omiche con i dati clinici tradizionali. Piuttosto che sostituire i modelli di rischio esi-

stenti, le firme multi-omiche sono destinate ad affiancarli, fornendo un livello aggiuntivo di stratificazione biologica. In ambito clinico, questo potrebbe tradursi in modelli ibridi, in cui parametri clinici, *imaging* e biomarcatori molecolari vengono combinati (37) per una valutazione del rischio più accurata e dinamica (38).

Un secondo aspetto chiave è rappresentato dalla transizione da studi trasversali a disegni longitudinali. Il monitoraggio nel tempo dei profili omici consentirà di cogliere le variazioni dinamiche dei *pathway* (39) biologici coinvolti nella progressione della malattia cardiovascolare e nella risposta alle terapie. Questo approccio potrebbe trasformare la prevenzione da statica a adattativa, permettendo di modulare l'intensità degli interventi in funzione dell'evoluzione biologica individuale.

Dal punto di vista terapeutico, l'integrazione multi-omica e la *network medicine* offriranno nuove opportunità per l'identificazione e la validazione di target farmacologici. L'analisi delle reti biologiche permetterà di superare l'approccio "one-target-one-drug", favorendo lo sviluppo di strategie terapeutiche capaci di modulare nodi regolatori chiave o interi moduli funzionali. In parallelo, l'integrazione di dati omici con informazioni farmacogenomiche potrà supportare una selezione più razionale dei trattamenti, riducendo il rischio di effetti avversi e migliorando l'efficacia terapeutica.

Un'ulteriore prospettiva rilevante riguarda l'evoluzione delle tecnologie analitiche. La progressiva riduzione dei costi delle piattaforme omiche, insieme al miglioramento della standardizzazione e dell'automazione, renderà queste analisi sempre più accessibili anche al di fuori dei centri di ricerca altamente specializzati. In particolare, lo sviluppo di pannelli omici mirati e di test basati su firme molecolari selezionate potrebbe facilitare l'ingresso delle omiche nella routine clinica (40).

Tuttavia, la piena implementazione clinica richiederà il superamento di alcune sfide fondamentali. La validazione prospettica dei mo-

delli multi-omici in coorti indipendenti e rappresentative è un passaggio imprescindibile per garantirne l'affidabilità e la generalizzabilità. Allo stesso tempo, sarà necessario investire nello sviluppo di strumenti di intelligenza artificiale interpretabili, in grado di fornire output comprensibili e clinicamente utilizzabili, superando il paradigma delle “*black box*”.

Un ruolo centrale sarà svolto anche dalla formazione. La diffusione delle scienze omiche richiederà nuove competenze, favorendo una maggiore integrazione tra clinici, biologi, bioinformatici e data scientist. Solo attraverso un approccio interdisciplinare sarà possibile tra-

durare la complessità dei dati multi-omici in decisioni cliniche informate.

In conclusione, le scienze omiche rappresentano una delle opportunità più promettenti per il futuro della medicina cardiovascolare. La loro integrazione con l'intelligenza artificiale ha il potenziale di trasformare radicalmente la gestione delle malattie cardiovascolari, spostando il focus da una medicina basata su medie di popolazione a un approccio fondato sulla biologia individuale del paziente. Il successo di questa transizione dipenderà dalla capacità di coniugare innovazione tecnologica, rigore metodologico e applicabilità clinica.

RIASSUNTO

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano tuttora la principale causa di mortalità globale. Nonostante i progressi terapeutici, i modelli tradizionali di stratificazione del rischio, basati su un numero limitato di fattori clinici, mostrano una capacità predittiva subottimale a livello individuale e non riescono a catturare la complessità biologica sottostante alle CVD. In questo contesto, le malattie cardiovascolari possono essere interpretate come “malattie di rete”, risultanti da interazioni dinamiche e non lineari tra fattori genetici, molecolari, ambientali e comportamentali.

Le scienze omiche (genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica) offrono una visione sistemica e ad alta risoluzione dei diversi livelli dell'organizzazione biologica, consentendo di collegare la predisposizione genetica ai meccanismi fisiopatologici e al fenotipo clinico. L'integrazione multi-omica consente di superare i limiti degli approcci *single-omic*, favorendo l'identificazione di *pathway* biologici, sottotipi molecolari di malattia e potenziali target terapeutici secondo il paradigma della *network medicine*.

Tuttavia, la complessità e l'elevata dimensionalità dei dataset multi-omici richiedono metodologie analitiche avanzate. In questo scenario, l'intelligenza artificiale e il *machine learning* hanno assunto un ruolo centrale, permettendo di identificare *pattern* complessi, supportare la stratificazione del rischio, la fenotipizzazione molecolare e la considerazione sistemica delle reti biologiche. Persistono tuttavia criticità rilevanti, legate a variabilità dei campioni, limiti tecnologici, interpretabilità dei modelli e trasferibilità clinica.

Questa rassegna analizza criticamente il contributo delle scienze omiche e delle metodologie computazionali avanzate alla medicina cardiovascolare di precisione, discutendone potenzialità, limiti e prospettive future.

Parole chiave: *Malattie cardiovascolari, scienze omiche, integrazione multi-omica, machine learning, medicina cardiovascolare di precisione, intelligenza artificiale.*

Glossario

Batch effects - Variazioni sistematiche nei dati omici dovute a differenze tecniche (strumentazione, reagenti, tempi di analisi) piuttosto che a reali differenze biologiche tra campioni.

Biologia dei sistemi (Systems Biology) - Approccio che studia i sistemi biologici come reti di componenti interagenti, anziché come singole entità isolate, per comprendere proprietà emergenti e dinamiche complesse.

Clustering - Metodo di apprendimento non supervisionato che consente di raggruppare campioni o individui sulla base di similarità nei profili molecolari, senza informazioni a priori sull'esito clinico.

Deep learning - Sottoinsieme del machine learning basato su reti neurali artificiali profonde, capace di modellare relazioni altamente complesse ma spesso limitato da ridotta interpretabilità.

Epigenomica - Studio delle modificazioni ereditabili e reversibili che regolano l'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA, come la metilazione del DNA e le modificazioni istoniche.

Explainable Artificial Intelligence (XAI) - Insieme di metodi progettati per rendere interpretabili le decisioni dei modelli di intelligenza artificiale, identificando le variabili che contribuiscono alle predizioni.

Fenotipizzazione molecolare - Classificazione dei pazienti basata su firme biologiche derivate da dati omici, indipendentemente o in aggiunta alle caratteristiche cliniche tradizionali.

Genomica - Disciplina che studia l'intero patrimonio genetico di un individuo e le varianti associate alla predisposizione alle malattie.

Machine learning (ML) - Branchia dell'intelligenza artificiale che utilizza algoritmi capaci di apprendere relazioni dai dati e di effettuare predizioni o classificazioni senza programmazione esplicita.

Metabolomica - Studio sistematico dei metaboliti presenti in un campione biologico, che riflette lo stato funzionale e dinamico dei processi biochimici cellulari.

Multi-omica - Approccio integrato che combina dati provenienti da più livelli omici (genomica, trascrit-

tomica, proteomica, metabolomica) per una visione globale del sistema biologico.

Network medicine - Applicazione dei principi della biologia delle reti allo studio delle malattie, considerate come perturbazioni di reti molecolari interconnesse.

Next Generation Sequencing (NGS) - Tecnologia di sequenziamento ad alta capacità che consente l'analisi parallela di milioni di frammenti di DNA o RNA.

Overfitting - Condizione in cui un modello predittivo apprende il rumore specifico del dataset di addestramento, mostrando scarsa capacità di generalizzazione su dati indipendenti.

Pipeline - Insieme organizzato di strumenti e procedure computazionali che consente l'elaborazione sistematica dei dati biologici lungo fasi successive di analisi.

Proteomica - Studio su larga scala delle proteine espresse in un sistema biologico, incluse le loro modificazioni post-traduzionali e interazioni.

Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) - Tecnica analitica utilizzata in metabolomica per identificare e quantificare metaboliti sulla base delle proprietà magnetiche dei nuclei atomici.

Spettrometria di massa (MS) - Tecnologia che consente l'identificazione e la quantificazione di molecole in base al loro rapporto massa/carica, ampiamente utilizzata in proteomica e metabolomica.

Stratificazione del rischio - Processo di classificazione dei pazienti in categorie di rischio differente per eventi cardiovascolari futuri, al fine di guidare decisioni preventive e terapeutiche.

Target terapeutico - Molecola o nodo regolatorio la cui modulazione può influenzare in modo significativo un processo patologico e rappresentare un bersaglio farmacologico.

Trascrittomica - Studio su larga scala dell'insieme degli RNA trascritti in un sistema biologico, che riflette i livelli di espressione genica e la loro regolazione in specifiche condizioni fisiologiche o patologiche.

Questionario di autoapprendimento

1. Qual è il principale limite dei modelli tradizionali di stratificazione del rischio cardiovascolare?
 - a) L'eccessiva complessità computazionale
 - b) L'utilizzo di biomarcatori molecolari non standardizzati
 - c) La limitata capacità di cogliere la complessità biologica individuale
 - d) L'impossibilità di applicarli in prevenzione primaria
2. Quale livello omico fornisce una stima del rischio cardiovascolare costituzionale, stabile nel corso della vita?
 - a) Metabolomica
 - b) Proteomica
 - c) Trascrittomica
 - d) Genomica
3. Qual è il principale vantaggio dell'approccio multi-omico rispetto all'analisi single-omic?
 - a) La riduzione dei costi analitici
 - b) La possibilità di eliminare completamente i fattori di rischio clinici
 - c) L'integrazione di più livelli biologici per una visione sistemica della malattia
 - d) L'assenza di necessità di analisi computazionali avanzate
4. Nel contesto della network medicine, una malattia cardiovascolare è interpretata principalmente come:
 - a) Il risultato di una singola alterazione genetica
 - b) Una perturbazione di reti biologiche interconnesse
 - c) Una condizione esclusivamente ambientale
 - d) Un evento casuale non predicibile
5. Quale tecnologia è maggiormente utilizzata per l'analisi proteomica e metabolomica ad alta sensibilità?
 - a) Next Generation Sequencing
 - b) Risonanza magnetica nucleare
 - c) Spettrometria di massa
 - d) Immunoistochimica
6. Quale tra i seguenti rappresenta un'applicazione clinica diretta delle scienze omiche in cardiologia?
 - a) La sostituzione completa della valutazione clinica
 - b) La stratificazione del rischio cardiovascolare individuale
 - c) L'eliminazione della variabilità biologica
 - d) La diagnosi esclusivamente basata su dati genetici
7. A cosa serve principalmente il clustering non supervisionato negli studi multi-omici?
 - a) A prevedere esiti clinici etichettati
 - b) A identificare sottogruppi molecolari di pazienti
 - c) A ridurre i batch effects
 - d) A validare modelli predittivi
8. Qual è il rischio principale nell'applicazione del machine learning a dataset multi-omici di piccole dimensioni?
 - a) Underfitting
 - b) Overfitting
 - c) Ridotta sensibilità analitica
 - d) Perdita di informazioni cliniche
9. Perché l'interpretabilità dei modelli di intelligenza artificiale è cruciale in ambito clinico?
 - a) Per ridurre i tempi di calcolo
 - b) Per migliorare l'estetica delle visualizzazioni
 - c) Per consentire una comprensione biologica e decisioni cliniche informate
 - d) Per aumentare la complessità dei modelli
10. Qual è uno dei principali requisiti per la futura implementazione clinica delle scienze omiche?
 - a) L'eliminazione della validazione esterna
 - b) L'uso esclusivo di algoritmi di deep learning
 - c) La standardizzazione delle piattaforme e la validazione prospettica
 - d) La riduzione del numero di variabili analizzate

Risposte corrette:
1-C, 2-D, 3-C, 4-B, 5-C, 6-B, 7-B, 8-B, 9-C, 10-C

Bibliografia

1. Collaborators GBDRF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258): 1223-1249.
2. Yang H, Ma Q, Han L, Liu H. A global prediction of cardiovascular disease from 2020 to 2030. *Front Cardiovasc Med*. 2025; 12: 1462705.
3. group Sw, collaboration ESCCr. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021; 42(25): 2439-2454.
4. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117(6): 743-753.
5. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl. 2): S49-73.
6. Kasartzian DI, Tsiampalis T. Transforming Cardiovascular Risk Prediction: A Review of Machine Learning and Artificial Intelligence Innovations. *Life (Basel)*. 2025; 15(1).
7. Doran S, Arif M, Lam S, et al. Multi-omics approaches for revealing the complexity of cardiovascular disease. *Brief Bioinform*. 2021; 22(5).
8. Gutierrez Reyes CD, Alejo-Jacuinde G, Perez Sanchez B, et al. Multi Omics Applications in Biological Systems. *Curr Issues Mol Biol*. 2024; 46(6): 5777-5793.
9. Saboktakin Rizi S, Stamenkovic A, Ravandi A. Integrative Omics Approaches in Cardiovascular Disease Research: Current Trends and Future Directions. *Can J Cardiol*. 2025; 41(8): 1642-1645.
10. Nordestgaard LT, Wolford BN, de Gonzalo-Calvo D, et al. Multiomics in atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2025; 408: 120414.
11. Joshi A, Rienks M, Theofilatos K, Mayr M. Systems biology in cardiovascular disease: a multiomics approach. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(5): 313-130.
12. Singh B, Karpov OA, Mayr M. Clinical proteomics in cardiovascular medicine: Current capabilities, limitations, and future directions. *Atherosclerosis*. 2026; 413: 120637.
13. Yan J, Risacher SL, Shen L, Saykin AJ. Network approaches to systems biology analysis of complex disease: integrative methods for multi-omics data. *Brief Bioinform*. 2018; 19(6): 1370-1381.
14. Lin M, Guo J, Gu Z, et al. Machine learning and multi-omics integration: advancing cardiovascular translational research and clinical practice. *J Transl Med*. 2025; 23(1): 388.
15. Mann M, Kumar C, Zeng WF, Strauss MT. Artificial intelligence for proteomics and biomarker discovery. *Cell Syst*. 2021; 12(8): 759-770.
16. Vadapalli S, Abdelhalim H, Zeeshan S, Ahmed Z. Artificial intelligence and machine learning approaches using gene expression and variant data for personalized medicine. *Brief Bioinform*. 2022; 23(5).
17. Shin HC, Roth HR, Gao M, et al. Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016; 35(5): 1285-1298.
18. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017; 2(4): 230-243.
19. Glielmo A, Husic BE, Rodriguez A, Clementi C, Noe F, Laio A. Unsupervised Learning Methods for Molecular Simulation Data. *Chem Rev*. 2021; 121(16): 9722-9758.
20. Chen Y, Li EM, Xu LY. Guide to Metabolomics Analysis: A Bioinformatics Workflow. *Metabolites*. 2022; 12(4).
21. Picard M, Scott-Boyer MP, Bodein A, Perin O, Droit A. Integration strategies of multi-omics data for machine learning analysis. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021; 19: 3735-3746.
22. Suri JS, Bhagawati M, Paul S, et al. A Powerful Paradigm for Cardiovascular Risk Stratification Using Multiclass, Multi-Label, and Ensemble-Based Machine Learning Paradigms: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(3).
23. Nurmohamed NS, Belo Pereira JP, Hoogeveen RM, et al. Targeted proteomics improves cardiovascular risk prediction in secondary prevention. *Eur Heart J*. 2022; 43(16): 1569-1577.
24. Jamthikar AD, Gupta D, Saba L, et al. Artificial intelligence framework for predictive cardiovascular and stroke risk assessment models: A narrative review of integrated approaches using carotid ultrasound. *Comput Biol Med*. 2020; 126: 104043.
25. Johnson AE, Ghassemi MM, Nemati S, Niehaus KE, Clifton DA, Clifford GD. Machine Learning and Decision Support in Critical Care. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng*. 2016; 104(2): 444-466.
26. Pekayvaz K, Heinig M, Stark K. Predictive cardio-omics: translating single-cell multiomics into tools for personalized medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2025; 22(5): 305-306.
27. Sow DM, Sun J, Biem A, Hu J, Blount ML, Ebadollahi S. Real-time analysis for short-term prognosis in intensive care. 2012; 56(5 %J IBM J. Res. Dev.): 458-467.
28. Ivanisevic T, Sewduth RN. Multi-Omics Integration for the Design of Novel Therapies and the Identification of Novel Biomarkers. *Proteomes* 2023; 11(4).
29. Paananen J, Fortino V. An omics perspective on drug target discovery platforms. *Brief Bioinform*. 2020; 21(6): 1937-1953.
30. Maiorino E, Loscalzo J. Phenomics and Robust Multi-

- omics Data for Cardiovascular Disease Subtyping. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023; 43(7): 1111-1123.
31. Lee JE, Kim YY. Impact of Preanalytical Variations in Blood-Derived Biospecimens on Omics Studies: Toward Precision Biobanking? *OMICS.* 2017; 21(9): 499-508.
 32. Yu Y, Zhang N, Mai Y, et al. Correcting batch effects in large-scale multiomics studies using a reference-material-based ratio method. *Genome Biol.* 2023; 24(1): 201.
 33. Mulvey JF, Meyer EL, Svenningsen MS, Lundby A. Integrating -Omic Technologies across Modality, Space, and Time to Decipher Remodeling in Cardiac Disease. *Current Cardiology Reports.* 2025; 27(1): 74.
 34. Lam MP, Ping P, Murphy E. Proteomics Research in Cardiovascular Medicine and Biomarker Discovery. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(25): 2819-2830.
 35. Sohag MMH, Raqib SM, Akhmad SA. OMICS approaches in cardiovascular diseases: a mini review. *Genomics Inform.* 2021; 19(2): e13.
 36. Guo T, Steen JA, Mann M. Mass-spectrometry-based proteomics: from single cells to clinical applications. *Nature.* 2025; 638(8052): 901-911.
 37. Bom MJ, Levin E, Driessen RS, et al. Predictive value of targeted proteomics for coronary plaque morphology in patients with suspected coronary artery disease. *EBioMedicine.* 2019; 39: 109-117.
 38. Tapos GF, Cimpeanu IA, Predescu IA, et al. An Integrative Review of the Cardiovascular Disease Spectrum: Integrating Multi-Omics and Artificial Intelligence for Precision Cardiology. *Diseases.* 2026; 14(1).
 39. Gianazza E, Macchi C, Banfi C, Ruscica M. Proteomics and Lipidomics to unveil the contribution of PCSK9 beyond cholesterol lowering: a narrative review. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1191303.
 40. D'Adamo GL, Widdop JT, Giles EM. The future is now? Clinical and translational aspects of "Omics" technologies. *Immunol Cell Biol.* 2021; 99(2): 168-176.