



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Prot. n. 35822-U del 19.7.2022

RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA

ANNO 2021

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA
Via Francesco Sforza, 28 - 20122 Milano
Tel. 02 5503.1 - www.policlinico.mi.it - CF e P.I. 04724150968



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Polo di ricerca, cura
e formazione universitaria

1



INDICE

▪ Programmazione triennale 2022-2024	pag. 3
▪ Personale di cui alla L. 205/2017 – Art. 1 – cc. 422-434	pag. 4
▪ Ricerca Corrente	pag. 4
▪ Reti Programmatiche degli IRCCS	pag. 5
▪ 5 x 1000 anno 2020	pag. 6
▪ Altri fondi di ricerca	pag. 8
▪ U.O.S. Grant Office	pag. 9
<i>Progetti Regionali</i>	<i>pag. 12</i>
<i>Progetti Nazionali</i>	<i>pag. 12</i>
<i>Progetti Europei e Internazionali</i>	<i>pag. 14</i>
<i>Charities nazionali</i>	<i>pag. 16</i>
<i>Charities internazionali e altri Enti</i>	<i>pag. 17</i>
<i>Applicativo Doc2Res</i>	<i>pag. 18</i>
<i>Attività di ricognizione</i>	<i>pag. 19</i>
<i>Finanziamenti da privati / donazioni</i>	<i>pag. 19</i>
▪ Segreteria Comitato di Etica e Sperimentazioni Cliniche	pag. 20
▪ U.O.S. Clinical Trial Center	pag. 32
▪ U.O.S. Technology Transfer	pag. 41
▪ Biblioteca Scientifica	pag. 52
<i>Servizi ai ricercatori</i>	<i>pag. 52</i>
<i>Analisi produttività scientifica</i>	<i>pag. 55</i>
▪ U.O.S. Coordinamento Laboratori di Ricerca	pag. 58
▪ Ringraziamenti	pag. 60



PROGRAMMAZIONE TRIENNALE 2022-2024

Con comunicazione ministeriale pervenuta via Workflow della Ricerca in data 19.10.2021, il Comitato Tecnico Sanitario (CTS) Sezione Ricerca avviava ufficialmente i lavori per la definizione dei criteri per la nuova programmazione triennale degli IRCCS, rappresentando l'intenzione di avviare un percorso di individuazione degli istituti monotematici e pluritematici e consentendo quindi agli IRCCS, sempre nel rispetto della propria o delle proprie aree di riconoscimento, di segnalare le aree tematiche che rientrano, a loro giudizio, nell'ambito del riconoscimento ottenuto. Già nell'estate del 2021 gli uffici preposti del Ministero della Salute - Direzione Generale Ricerca e Innovazione avevano predisposto un elenco di Aree Tematiche di Ricerca, modellate sul sistema internazionale delle MDC (Categorie Diagnostiche Maggiori), introducendo importanti modifiche in grado di adeguarsi alle caratteristiche proprie del Sistema IRCCS. E' stato quindi chiesto agli IRCCS di presentare una prima manifestazione di interesse sulle Aree Tematiche che ritenessero di propria possibile pertinenza. Nella seconda parte dell'anno la Fondazione IRCCS quindi, dopo ripetute analisi della produttività scientifica dell'ultimo triennio e dopo numerosi approfondimenti compiuti dalla Presidenza, Consiglio di Amministrazione, Direzione Strategica e Direzione Scientifica, selezionava le seguenti aree tematiche e linee di ricerca:

Area Tematica 1 – CARDIOLOGIA-PNEUMOLOGIA

Linea 1: Dal laboratorio al letto del malato: un programma multidisciplinare per ridurre l'impatto delle malattie cardio-respiratorie

Area Tematica 2 – EMATOLOGIA E IMMUNOLOGIA

Linea 3: Approccio integrato allo studio delle malattie ematologiche non-oncologiche e immunologiche

Area Tematica 3 – GASTROENTEROLOGIA

Linea 4: Nuovi approcci di medicina di precisione in gastroenterologia ed epatologia

Area Tematica 4 – NEUROLOGIA

Linea 5: Malattie e disturbi del sistema nervoso

Area Tematica 5 – OSTETRICIA E GINECOLOGIA

Linea 6: Promozione della salute e della qualità di vita della diade madre-neonato

Linea 7: La donna al centro: salute femminile e genitorialità

Area Tematica 6 – TRAPIANTOLOGIA

Linea 8: Trapianti di cellule ed organi

Area Tematica 7 – ONCOLOGIA

Linea 2: Approccio integrato allo studio delle malattie ematologiche oncologiche e delle citopenie immuni



PERSONALE DI CUI ALLA L. 205/2017 – ART. 1 – CC. 422-434 – PIRAMIDE DELLA RICERCA

In data 21.4.2021 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale il DPCM 21.4.2021 avente per oggetto la: *“Definizione dei requisiti, dei titoli e delle procedure concorsuali per le assunzioni di personale per lo svolgimento delle attività di ricerca e di supporto alla ricerca presso gli IRCCS pubblici e gli Istituti zooprofilattici sperimentali (IZS)”*. E' divenuto quindi possibile attivare le procedure concorsuali (apertura dei bandi di concorso: 29.12.2021) volte all'inserimento di n. 16 nuove figure professionali all'interno della cosiddetta *Piramide della Ricerca*, di cui n. 10 da inquadrarsi come ricercatori sanitari e n. 6 come collaboratori professionali di ricerca sanitaria, queste ultime figure utili al potenziamento di alcuni servizi scientifici di comune utilità alla Fondazione IRCCS quali la U.O.S. Clinical Trial Center, la U.O.S. Grant Office, la U.O.S. Technology Transfer ed il Servizio Ricerche Precliniche.

Risulta inoltre in capo alla Segreteria della Direzione Scientifica l'espletamento della procedura di valutazione di tale personale, che prevede la raccolta degli obiettivi annuali assegnati dai responsabili delle UU.OO. di afferenza e delle relative relazioni dell'attività di ricerca espletata nell'anno precedente da questa tipologia di personale.

Al dicembre 2021 risultavano in attività presso la Fondazione IRCCS **n. 141** unità di personale di ricerca (**n. 51** ricercatori sanitari e **n. 90** collaboratori professionali di ricerca sanitaria).

RICERCA CORRENTE

La suddivisione della quota di fondi di Ricerca Corrente stanziata dalla Direzione Scientifica per le UU.OO. della Fondazione (€ 3.000.000), a fronte del finanziamento totale di **€ 11.018,752,47** ottenuto dal Ministero della Salute, è avvenuta secondo il criterio basato sulla produzione scientifica di ciascuna di esse, misurata dal Ministero della Salute con l'Impact Factor normalizzato, come è sempre stata tradizione del nostro IRCCS fin dalla sua creazione. Con successivi provvedimenti sono stati distribuiti ulteriori € 1.456.000,00 per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse strategico per la Fondazione IRCCS, di durata biennale, raggiungendo così un finanziamento complessivo pari ad **€ 4.456.000,00**, distribuito su **n. 47** progetti di ricerca corrente finanziati nel corso dell'anno 2021.





Pur essendo dal gennaio 2020 le procedure per la selezione del personale borsista della Fondazione IRCCS in capo alla U.O.C. Gestione Risorse Umane, alla Segreteria della Direzione Scientifica compete comunque – per questa tipologia di personale - la gestione antecedente e successiva alla fase di selezione e reclutamento (verifica sussistenza dei fondi sui singoli progetti, richiesta imputazioni di spesa alla U.O.C. Gestione Economico Finanziaria, inserimento dati ai fini delle successive rendicontazioni economiche presso gli Enti regolatori, etc.). Nel corso dell'anno 2021 sono state istituite ed assegnate **n. 114** borse di studio su fondi di ricerca corrente e **n. 144** su progetti di ricerca riconducibili ad altre fonti di finanziamento. La Segreteria Scientifica, inoltre coadiuva come di consueto i ricercatori nella gestione di ogni tipologia di finanziamento (acquisti per reagenti, altre spese di funzionamento, noleggio attrezzatura, spese per missioni, etc.) secondo i regolamenti interni vigenti.

RETI PROGRAMMATICHE DEGLI IRCCS

L'interesse del Ministero della Salute alla costituzione di reti tematiche proprie degli IRCCS per specifiche aree di competenza, aventi lo scopo di favorire la diffusione delle informazioni, lo scambio di dati e di risultati scientifici, l'accesso a tecnologie complesse e lo sviluppo di progetti comuni, col fine ultimo di migliorare la prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione inerenti l'attività clinico-scientifica e a coordinare le azioni a livello nazionale ed internazionale, ha portato la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico negli anni scorsi all'adesione alla **Rete Cardiovascolare**, alla **Rete delle Neuroscienze e della Neuroriabilitazione** ed alla **Rete Aging**. Nell'anno 2021, il contributo destinato alla Fondazione IRCCS dalle reti collaborative tematiche tra gli IRCCS, è stato pari ad € **557.590,63**, distribuito come di seguito indicato:

RETE CARDIOVASCOLARE:

MANIFESTAZIONI CARDIOVASCOLARI IN LONG COVID: EVIDENZE DIAGNOSTICHE, MECCANISMI TROMBOTICI, INFETTIVI, IMMUNOLOGICI, INFIAMMATORI CELLULARI E TISSUTALI

Centro Coordinatore: IRCCS centro Cardiologico Monzino – P.I. Prof.ssa Elena Tremoli

Responsabile Scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda: Prof. Stefano Carugo

Importo: € **90.000,00**

RETE NEUROSCIENZE E DELLA RIABILITAZIONE:

ISTITUTI VIRTUALI NAZIONALI: IL NETWORK ITALIANO DELLE MALATTIE NEUROLOGICHE

Centro Coordinatore: Rete RIN

Responsabile scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda : Prof. Giacomo Pietro Comi

Importo: € **321.740,00**





RETE "AGING"

PROMISING: APPROCCIO ALLA MEDICINA DI PRECISIONE IN GERIATRIA: DALLE BASI BIOMOLECOLARI DELL'INVECCHIAMENTO E DELLE MALATTIE ETÀ CORRELATE AI MODELLI CLINICO-ASSISTENZIALI

Centro Coordinatore: Rete Aging

Responsabile scientifico per la Fond. IRCCS Ca' Granda : Dott. Tiziano Lucchi

Importo: **€ 145.850,63**

5 x 1000 ANNO 2020

Nel tardo autunno 2021 sono stati erogati gli importi relativi al finanziamento 5 x 1000 devoluti alla nostra Fondazione IRCCS per l'anno 2020.

L'importo introitato è pari ad **€ 446.307,58**, di cui € 361.304,38 derivanti dalle preferenze espresse nel campo *ricerca sanitaria* e € 85.003,20 derivanti dalle preferenze espresse nel campo *ricerca scientifica*.

Di seguito indichiamo i progetti finanziati:

TITOLO DEL PROGETTO	FONDI 5 x 1000 2020 ASSEGNATI AL PROGETTO	DATA DI INIZIO	DATA DI SCADENZA
Sviluppo di un setup di neuroimaging multimodale per misurare l'efficacia di terapie di neuromodulazione nei disturbi depressivi Resp. Scientifico: Prof. Paolo Brambilla	€ 50.000,00	01.07.2022	30.06.2025
Il ruolo del microcircolo nelle malattie neurologiche: nuovi insights da modelli cellulari 3D Resp. Scientifico: Prof.ssa Stefania Corti	€ 50.000,00	01.09.2022	31.08.2023
La disfunzione mitocondriale in pazienti affetti da steatoepatite non alcolica (NASH): da un approccio "one-size-fits-all" ad una terapia personalizzata Resp. Scientifico: Dott.ssa Paola Dongiovanni	€ 50.000,00	01.10.2022	31.10.2024



TITOLO DEL PROGETTO	FONDI 5 x 1000 2020 ASSEGNATI AL PROGETTO	DATA DI INIZIO	DATA DI SCADENZA
Terapia personalizzata dell'emofilia basata sul controllo remoto della salute articolare - Personalised hEmophilia Therapy based on intelligent Remote monitoring of joint health – acronimo: PETRA Resp. Scientifico: Dott.ssa Roberta Gualtierotti	€ 50.000,00	01.07.2022	31.12.2023
Deficit e resistenza all'ormone paratiroideo: studio di trascrittomica e dei meccanismi post-trascrizionali e/o traslazionali in una coorte di pazienti caratterizzati clinicamente e geneticamente Resp. Scientifico: Prof.ssa Giovanna Mantovani	€ 50.000,00	01.07.2022	30.06.2024
Isolamento di nanoparticelle naturali da utilizzare come agenti anti-infiammatori/anti-fibrotici Resp. Scientifico: Prof. Yvan Torrente	€ 61.304,38	01.09.2022	31.08.2023
Modelli di analisi Next Generation Sequencing per le malattie rare Resp. Scientifico: Prof. Luca Vittorio Carlo Valenti	€ 50.000,00	01.07.2022	31.12.2023
(5 x 1000 anno 2020 - MUR) Coordinamento delle risorse umane, finanziarie e tecnologiche nelle attività di ricerca preclinica nelle aree tematiche di ricerca cardiologia-pneumologia, ematologia-immunologia, neurologia Resp. Scientifico: Dott.ssa Caterina Lonati	€ 85.003,20	01.07.2022	30.06.2025

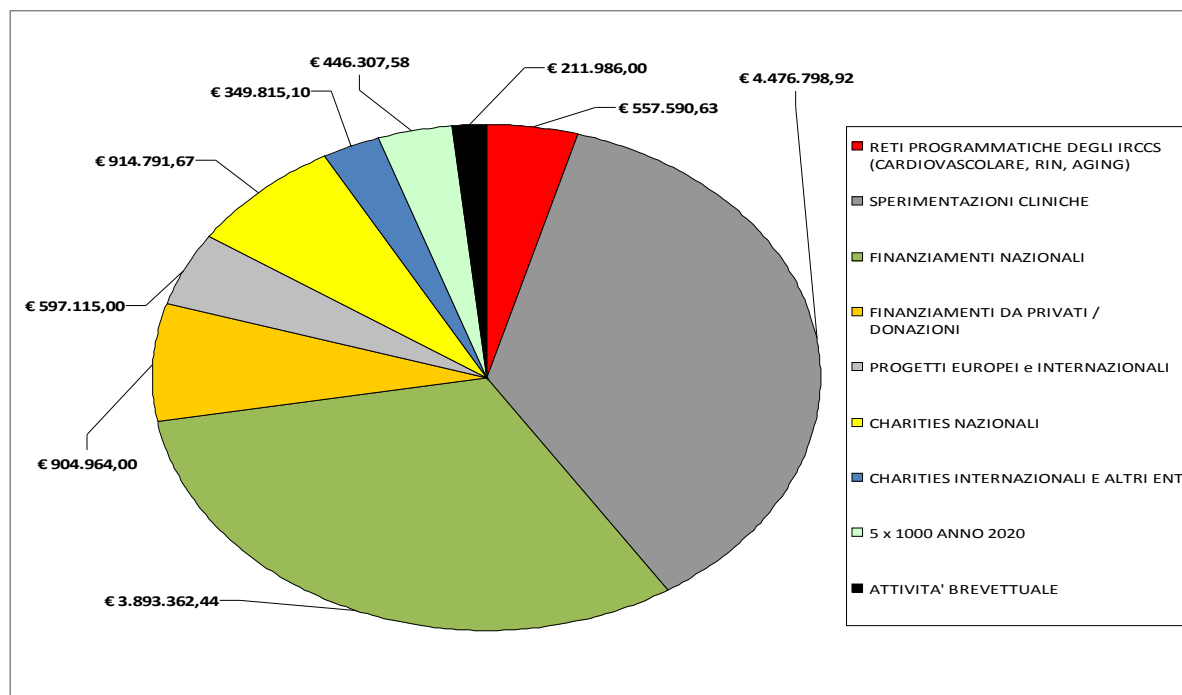


ALTRI FONDI DI RICERCA

Il totale dei finanziamenti acquisiti dai ricercatori della Fondazione extra Ricerca Corrente nell'anno 2021 è stato pari a € 12.352.731,34 (Fig. 1).

FIG. 1	2021
RETI PROGRAMMATICHE DEGLI IRCCS (CARDIOVASCOLARE, RIN, AGING)	557.590,63
SPERIMENTAZIONI CLINICHE	4.476.798,92
FINANZIAMENTI NAZIONALI	3.893.362,44
FINANZIAMENTI DA PRIVATI / DONAZIONI	904.964,00
PROGETTI EUROPEI e INTERNAZIONALI	597.115,00
CHARITIES NAZIONALI	914.791,67
CHARITIES INTERNAZIONALI E ALTRI ENTI	349.815,10
5 x 1000 ANNO 2020	446.307,58
ATTIVITÀ BREVETTUALE	211.986,00
TOTALE COMPLESSIVO	€ 12.352.731,34

DISTRIBUZIONE FONDI EXTRA R.C. 2021





U.O.S. GRANT OFFICE

A causa del persistere dell'emergenza dovuta alla pandemia da Covid-19 anche nel 2021, così come nell'anno precedente, il Grant Office ha proseguito le proprie attività alternando giornate lavorative in modalità smartworking a giornate in presenza sino al mese di settembre, in ottemperanza alle misure di distanziamento e in osservanza alle disposizioni vigenti, continuando a garantire il consueto supporto ai ricercatori nella fase di presentazione delle proposte progettuali ed in tutte le attività correlate alla gestione, al monitoraggio ed alla rendicontazione dei progetti già attivi. È stata cura del Grant Office trasmettere puntualmente ai Direttori di tutte le Unità Operative le informazioni relative ai bandi aperti (temi, termini, date di scadenza, link e contatti delle persone di riferimento); inoltre è stato notevolmente sviluppato il servizio di consulenza ai ricercatori sia nella fase di application che per la stesura del budget, oltre che durante l'intera durata dei progetti finanziati.

Una delle attività cruciali del Grant Office è quella di fornire supporto ai ricercatori per la presentazione delle proposte progettuali, garantendo minuziosa e costante assistenza alla preparazione delle richieste di finanziamento, per la comprensione delle regole di partecipazione coerentemente ai contenuti, alla compilazione della modulistica, alla corretta applicazione dei regolamenti, assicurando il puntuale invio delle richieste, in modo tale da massimizzare le possibilità di successo in fase di valutazione da parte degli Enti Finanziatori. Qui di seguito la lista delle applications presentate nel corso del 2021:

PROGETTI DI RICERCA PRESENTATI SIA COME CAPOFILA CHE COME PARTNER	
BANDO	# PROGETTI PRESENTATI
Schemi ERANET	13
Horizon Europe	5
Eczema Foundation	1
Bando "Roche Per La Ricerca 2020"	1
Cariplo Giovani Ricercatori	15
Cariplo bando Networking, ricerca e formazione sulla Sindrome Post-Covid	2
Cariplo Telethon Alliance GJC2021	5
FFC Call 2021	2
Bando AMIF 2021	1
ASH Grant	1





BANDO	# PROGETTI PRESENTATI
Grant Pfizer 2021 (Growth Hormone Research)	1
EBA 2021	1
Fondazione SIN-LIMPE	1
Bando CCM 2021	1
Bando Endometriosi 2021 MdS	5
Piano Nazionale della Ricerca Militare 2021	1
Bando 57 della Fondazione Comunità Milano	1
Bando EuroELSO	1
ESPR (European Society for Paediatric Research) Research Grant Programme 2021	1
European Hematology Association	2
Vertex	1
Pfizer Global Medical Grants	1
Bando AIRC 2021	5
Impetus Grant	1
TOTALE	69

Il 2021 ha visto, oltre alla realizzazione di svariate nuove proposte progettuali, anche il termine o la scadenza intermedia di numerosi progetti di ricerca per i quali sono state predisposte le rendicontazioni scientifiche ed economiche, queste ultime di tipo analitico, da inviare ai vari enti finanziatori. Il processo di rendicontazione economica ha presupposto un'analisi comparativa dei dati scaricati dal sistema Oracle in uso presso la Fondazione IRCCS ed il coordinamento con l'U.O.C. Gestione Economico Finanziaria per la verifica dei costi, il recupero delle fatture e dei relativi mandati di pagamento, il recupero dei contratti del personale ed il recupero delle spese per missioni. Nella maggior parte dei casi, oltre alla versione cartacea, le rendicontazioni sono state inserite nelle apposite sezioni dei Portali degli Enti Finanziatori, con i quali il Grant Office agisce come principale interlocutore amministrativo.

RENDICONTAZIONI INTERMEDIE / FINALI	
ENTE FINANZIATORE	# PROGETTI
Regione Lombardia	3
FRRB	1
Fresco Institute	1
INAIL	3



ENTE FINANZIATORE	# PROGETTI
Ministero della Salute RF	10
AIFA	2
Vari	5
TOTALE	25

Per quanto riguarda le relazioni scientifiche intermedie e finali così come per le richieste di proroghe temporali che devono essere verificate e validate prima di essere sottomesse agli Enti Finanziatori, il Grant Office si è attivato per offrire ai ricercatori un servizio di consulenza organizzando incontri sia in presenza che da remoto per la stesura della modulistica secondo le modalità di volta in volta richieste:

RELAZIONI SCIENTIFICHE INTERMEDIE E FINALI – RICHIESTE DI PROROGA	
ENTE FINANZIATORE	# PROGETTI
FRRB	1
Ministero della Salute RF	38
AIFA	1
TOTALE	40

Anche l'attività di monitoraggio dei progetti in corso ha comportato l'organizzazione di frequenti riunioni di aggiornamento; infatti in caso di progetti multicentrici, il Grant Office rappresenta il principale contatto amministrativo con gli enti partner con i quali interloquisce per la stesura di protocolli d'intesa e accordi interistituzionali: si sono resi sistematicamente necessari meeting di progetto con i responsabili scientifici sia interni che esterni, gli Enti Finanziatori, gli Enti Capofila oltre che con i partner dei Progetti, nel corso dei quali il Grant Office ha rivestito un ruolo attivo nella risoluzione delle diverse problematiche emerse, attraverso azioni di mediazione ed interventi con gli enti finanziatori, così come avvenuto anche nella fase di formalizzazione dei contratti relativi ai progetti finanziati e per la negoziazione dei termini e delle condizioni; è stato inoltre fornito anche durante tutto il 2021, come di consueto, un servizio di monitoraggio e verifica dei fondi disponibili per i vari progetti in corso su richiesta dei ricercatori e della U.O.C. Gestione Risorse Umane.

Il monitoraggio dei progetti è continuato, quando non più in presenza, attraverso riunioni di verifica e/o aggiornamento con i vari PI in modalità remota al fine di risolvere eventuali problematiche emerse,



attraverso azioni di mediazione ed interventi con gli enti finanziatori. Lo stesso è accaduto con gli enti partner per la stesura dei protocolli di intesa e di accordi interistituzionali.

E' proseguita la consueta collaborazione con le strutture amministrative interne per fornire il necessario supporto alla corretta allocazione dei fondi di ricerca ed il monitoraggio delle spese sostenute, garantendo l'efficace ed efficiente utilizzo delle risorse, nel pieno rispetto delle procedure istituzionali.

Mentre il Ministero della Salute chiede una rendicontazione annuale dei grant competitivi sulla base dell'*incassato*, i dati successivi seguono il criterio della finalizzazione del finanziamento.

PROGETTI REGIONALI

Per quanto riguarda l'anno 2021 non sono stati progetti presentati e/o finanziati da Enti Regionali (e.g. Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica (FRRB), Regione Lombardia).

PROGETTI NAZIONALI

AIFA

A seguito della partecipazione al Bando 2018 per la Ricerca Indipendente sui Farmaci pubblicato da AIFA, il progetto dal titolo "A randomized, twoarmed, single-blind, parallel, active controlled, and non-inferiority clinical trial to Compare Efficacy and Safety of anti TNF-alfa biosimilar molecules to the originators in children with active Juvenile Idiopathic Arthritis. (CEST-JIA)" del Dr. Giovanni Filocamo (U.O.C. Pediatria – Media Intensità di Cura), nell'anno 2021 è stato sottoscritto il contratto con il quale al progetto in parola è stato ratificato il riconoscimento di un finanziamento pari a € 1.314.921,77 di cui **€ 1.010.421,77** destinati alla Fondazione IRCCS in qualità di Capofila e € 304.500,00 destinati ai due Partners di progetto.

Ricerca Finalizzata

Dal precedente Bando Ricerca Finalizzata 2019, tutti i sette progetti che vedono la Fondazione IRCCS coinvolta come Capofila (n. 1 progetto Ricerca Finalizzata Theory Enhancing, n. 1 progetto di Ricerca Finalizzata Change Promoting, n. 4 progetti di Ricerca Finalizzata Giovani Ricercatori Theory Enhancing ed 1 Progetto Starting Grants Theory Enhancing), per una quota totale di **€ 2.071.074,00** hanno avuto inizio nel



2021; inoltre, tra i progetti che ci vedono coinvolti come partner, è stata finalizzata la contrattualizzazione con i Capofila per un ultimo progetto residuo del bando Ricerca Finalizzata 2016 per un importo di € **157.800,00** e per due ultimi progetti del bando Ricerca Finalizzata 2018 per un importo di € **327.900,00**; sono inoltre iniziate le procedure per la contrattualizzazione con i capofila anche dei Progetti Ricerca Finalizzata relativi al Bando 2019.

Nel corso degli ultimi anni il Ministero della Salute ha notevolmente incrementato la vigilanza sull'andamento delle Ricerche Finalizzate sia dal punto di vista scientifico che economico. Ciò ha comportato un notevole incremento dell'impegno da parte del Grant Office, che si è attivato per creare un gruppo di supporto ai nostri ricercatori per la stesura e validazione delle relazioni scientifiche sia intermedie che finali, oltre alla stesura delle varie interlocuzioni ufficiali con il Ministero, quali richieste di variazione, proroghe ecc.

Per questa tipologia di progetti tra l'altro, poiché la pandemia ha continuato a creare notevoli rallentamenti nell'esecuzione degli stessi il Ministero della Salute ha aperto alla possibilità di chiedere, oltre alle proroghe ordinarie, anche proroghe straordinarie; questa opportunità ha visto il Grant Office impegnato, nel gennaio 2021, nelle procedure amministrative per la valutazione/validazione delle motivazioni e nella stesura delle richieste nella prima fase di "prenotazione" di proroga straordinaria, alla quale hanno fatto ricorso n. 15 Principal Investigator di progetto. Oltre a queste, nel corso del 2021 il Grant Office ha dato corso ad altre n. 11 richieste di proroghe ordinarie.

Fondi Endometriosi

Nell'aprile 2021, al fine di valutare l'incidenza sul territorio nazionale dell'endometriosi e analizzarne i meccanismi di patogenesi in tempi brevi, il Ministero della Salute ha indetto uno specifico bando di ricerca rivolto a tutti i ricercatori che operano in enti afferenti al Servizio Sanitario Nazionale, mettendo a disposizione risorse finanziarie pari ad € 1.000.000,00.

La Fondazione IRCCS ha partecipato con interesse al Bando Endometriosi 2021, inviando n. 5 proposte progettuali.





Tra queste, nella graduatoria dei progetti vincitori approvata dal Ministero della Salute il 22/07/2021, si è collocato il progetto presentato dalla Dr.ssa Benaglia della U.O.S.D. Procreazione Medicalmente Assistita, dal titolo: “The intrauterine origin of endometriosis: more insights into the genital crisis”, con un finanziamento assegnato di **€ 171.666,67**.

Sul medesimo argomento nel corso del 2021 si è finalizzata la collaborazione con l’H. San Raffaele attraverso la sottoscrizione di un Protocollo di Intesa per regolamentare la partecipazione al progetto assegnatario di finanziamento ministeriale nell’ambito del Bando finalizzata 2019, dal titolo: “The embryo-endometrium multifaceted interface: endometrial cavity molecular microbiobial and transcriptomic signatures in predicting pregnancy outcome in infertile patients undergoing Assisted Reproduction Technology procedures” sotto la responsabilità scientifica del Prof. Edgardo Somigliana, con finanziamento attribuito alla Fondazione IRCCS in veste di partner di **€ 108.000,00**.

PROGETTI MINISTERO DELLA SALUTE - CENTRO NAZIONALE PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELLE MALATTIE (CCM)

Sul versante del bando CCM 2021 del Ministero della Salute, il progetto dal titolo “Strategie di prevenzione della violenza contro le donne e i minori, attraverso la formazione di operatrici e operatori di area sanitaria e socio-sanitaria con particolare riguardo agli effetti del COVID-19 (#lpaziaCCM2021)”, presentato dalla Dr.ssa Kustermann e Dr.ssa Barbara (U.O.C. Pronto Soccorso ed Accettazione Ostetrico-Ginecologica, SVSeD e Consultorio Familiare) è stato riconosciuto meritorio di un finanziamento pari a d **€ 46.500,00**;

PROGETTI EUROPEI E INTERNAZIONALI

Horizon Europe

A livello europeo il 2021 è stato un anno cardine, che ha segnato la fine del programma Horizon 2020 e il conseguente avvio del nuovo programma Horizon Europe.

Horizon Europe rappresenta infatti il programma quadro dell’Unione Europea per la ricerca e l’innovazione per il periodo 2021-2027. La durata di sette anni è corrispondente al bilancio di lungo termine dell’UE; con



la sua dotazione finanziaria complessiva di 95,5 miliardi è il più vasto programma di ricerca e innovazione transnazionale al mondo.

Horizon Europe è strutturato in tre Pilastri:

- Excellent Science
- Global Challenges and European Industrial Competitiveness
- Innovative Europe

Ciascun Pilastro è suddiviso a sua volta in Programmi e tematiche specifiche, e in un Programma trasversale. Durante il corso del 2021, cinque tra i nostri ricercatori hanno già applicato a bandi promossi da Horizon Europe; di questi, due application (Dr.ssa Paola Bianchi – U.O.C. Ematologia e Dr. Andrea Arighi – U.O.C. neurologia – Malattie Neurodegenerative) si riferiscono all'illustre bando ERC (European Research Council), uno dei più competitivi a livello mondiale.

I progetti “END-VOC: Ending COVID 19 variants of concern through cohort studies” presentato dal Prof. Andrea Gori (U.O.C. Malattie Infettive) in risposta al bando “Vaccines & therapeutic clinical trials to boost COVID-19 prevention and treatment” e il progetto “D-SOLVE: understanding the individual host response against Hepatitis D virus to develop a personalized approach for the management of Hepatitis D” presentato dal prof. Lampertico (U.O.C. Gastroenterologia ed Epatologia) in risposta al bando “Personalised medicine and infectious diseases: understanding the individual host response to viruses” sono già risultati assegnatari di finanziamento (quote Fondazione IRCCS: **€ 432.115,00** e **€ 165.000,00** rispettivamente).

ERANET

Tra Gennaio e Marzo del 2021 si sono aperti quasi tutti i consueti bandi a schema ERANET. Tenendo in considerazione i particolari limiti di partecipazione (composizione del partenariato a livello europeo, tematiche specifiche, etc.), i ricercatori della Fondazione IRCCS hanno comunque risposto con una discreta partecipazione. In totale si sono raccolte 13 applications così distribuite:

- n. 1 application al bando EJP RD (Rare Diseases)
- n. 7 application al bando ERAPERMED
- n. 1 application al bando EURONANOMED



- n. 1 application al bando JPND
- n. 1 application al bando AAL
- n. 2 application al bando NEURON

CHARITIES NAZIONALI

Fondazione Cariplo

Durante il corso del 2021 la Fondazione IRCCS ha presentato diverse application in risposta ai bandi Cariplo, in particolare: n. 15 application al bando Giovani Ricercatori (n. 13 come capofila e n. 2 come partner) Di queste, due hanno passato con successo la prima fase di selezione), n. 2 application al bando Networking, ricerca e formazione sulla Sindrome Post-Covid (n. 1 come capofila e n. 1 come partner), n. 5 application al bando Cariplo Telethon Alliance GJC2021.

Fondazione Telethon

Nel 2021 la Fondazione IRCCS ha presentato n. 4 progetti al bando della Fondazione Telethon, di cui n. 3 sono risultati essere meritori di finanziamento. Nello specifico, è stato finanziato il progetto:

- “Characterization of the phenotypic diversity in DupEx2 Duchenne Muscular Dystrophy and identification of predictive/prognostic markers” del Prof. Comi (U.O.C. Neurologia) (**€ 10.000,00**);
- “Characterizing Phenotypes in non ambulant Duchenne Muscular Dystrophy” della Dr.ssa Magri (U.O.C. Neurologia) (**€ 15.000,00**);
- “Natural history of Becker muscular dystrophy: toward trial readiness” della Dr.ssa Magri (U.O.C. Neurologia) (**€ 18.000,00**);

I progetti in parola verranno gestiti direttamente dalla Fondazione Telethon.

Fondazione AIRC

Nel 2021 la Fondazione IRCCS ha presentato n. 5 applications in risposta ai bandi AIRC 2021, in particolare: n. n. 3 applications al bando Investigative Grant (IG), n. 2 applications al bando My First AIRC Grant (MFAG). Di questi, il progetto “Single-cell serial dissection of neoplastic clones in multiple myeloma to pinpoint



ontogenesis, MRD and relapse” del Prof. Niccolò Bolli - U.O.C. Ematologia, presentato nell’ambito del Bando AIRC 2021 IG è risultato essere meritorio di un finanziamento pari ad **€ 865.000,00**.

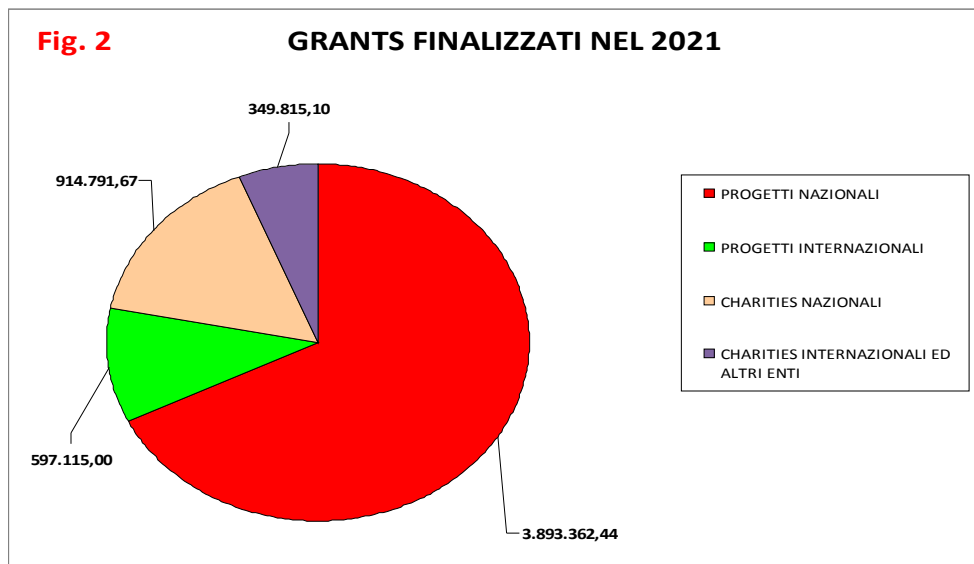
Fondazione Comunità Milano

Nel corso del 2021 il progetto dal titolo “Play4Physio: fisioterapia e videogiochi” della Dr.ssa Roberta Gualtierotti - U.O.C. Medicina Generale - Emostasi e Trombosi presentato nell’ambito del “Bando 57 - Progetti Territoriali per la città di Milano e 56 comuni delle aree Sud Ovest, Sud Est e Adda Martesana della Città Metropolitana” della Fondazione Comunità di Milano è risultato essere meritorio finanziamento la cui quota spettante alla Fondazione IRCCS è pari a **€ 6.791,67**.

CHARITIES INTERNAZIONALI E ALTRI ENTI

Nell’ottica di ampliamento della ricerca di finanziamenti alternativi a quelli istituzionali, anche al di fuori dei confini nazionali, il Grant Office ha agevolato i ricercatori all’ottenimento di grant di Charities e altri enti privati internazionali (bandi Pfizer, Gilead, Fondation pour la Dermatite Atopique, Michael J. Fox Foundation) per un totale di **€ 349.815,10**.

Nella **Fig. 2** qui di seguito, il grafico della distribuzione dei Grants 2021:





APPLICATIVO Doc2Res

L'anno 2021 ha visto il proseguimento delle attività legate alla integrazione di Doc2Res, applicativo implementato e venduto dal Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica (CBIM) di Pavia ed acquisito dalla Direzione Scientifica nel 2020. Le Dr.sse Marta Cavo ed Eleonora Mini, referenti della Direzione Scientifica per l'implementazione del programma, sono state attivamente coinvolte dal CBIM in una serie di attività finalizzate a:

1. creazione anagrafica dei record relativi ai ricercatori attivi presso la Fondazione IRCCS , ciascuno collegato alla propria U.O.C. e al rispettivo Direttore;
2. importazione di tutti i progetti attivi, compresi quelli afferenti ai bandi di Ricerca Finalizzata a cui la nostra Fondazione IRCCS partecipa in qualità di Capofila o Partner, e inserimento manuale dei rispettivi budget di spesa;
3. definizione di un flusso per le nuove applications, che permetta ai ricercatori di: loggarsi al sistema; inserire le informazioni chiave (team di progetto, budget, partners, abstract, etc.) prima che l'application venga inviata agli enti finanziatori; invio di un "alert" al Grant Office, che potrà visualizzare i dati della proposta, verificarne la correttezza delle informazioni e l'ammissibilità al bando; inviare eventuali feedback correttivi;
4. correlazione delle specifiche voci di costo dei bandi con le voci di costo previste dal sistema Oracle in uso presso la Fondazione IRCCS, quale fondamento per un'eventuale integrazione;
5. implementazione di flussi specifici anche per progetti relativi alla U.O.S. Technology Transfer e alla U.O.S. Clinical Trial Centers (quest'ultima per studi clinici spontanei). Qualora la proposta di grant preveda studi clinici o pre-clinici, trasferimento di dati e/o materiale di pazienti o questioni relative alla proprietà intellettuale, il sistema permette di allertare gli altri uffici della Direzione Scientifica di competenza (TTO, CTC, Servizio Ricerche Precliniche).

Anche su consiglio del CBIM, l'applicativo è stato testato su un progetto pilota per simulare il flusso di inserimento di una nuova application e la gestione della stessa da parte del Grant Office. Si prevedono,





inoltre, altri test su un ventaglio di progetti più ampio, decisi di comune accordo, per evidenziare eventuali criticità e possibili miglioramenti della piattaforma, in vista dell'uso di Doc2Res da parte dei ricercatori.

ATTIVITÀ DI RICOGNIZIONE

Tra le attività che hanno coinvolto direttamente il Grant Office ci sono anche quelle relative alle ricognizioni dei grants in nostra diretta gestione, catalogati e aggregati in base alle richieste e alle necessità differenti di consultazione dei dati.

Tra queste rientra la ricognizione di tutti i grants, compresi i progetti di Ricerca Finalizzata, relativa al triennio 2019-2021, per mettere in luce l'afferenza delle UU.OO. e dei relativi progetti finanziati nelle nuove aree di riconoscimento IRCCS.

Inoltre, come per gli anni precedenti, ai fini della determinazione degli obiettivi di budget da parte della U.O.C. Pianificazione Controllo di Gestione Flussi Informativi, anche per il 2021 è stata effettuata la ricognizione sulla capacità di attrarre fondi di ricerca. Questi dati verranno utilizzati dai colleghi per valutare il raggiungimento dell'obiettivo di incremento dell'attrazione fondi, stabilito da ciascun Dipartimento, confrontando il triennio 2018-2020 e il triennio 2019-2021.

FINANZIAMENTI DA PRIVATI / DONAZIONI

Per quanto attiene le donazioni e le erogazioni liberali da parte di soggetti privati, finalizzati e destinati a progetti di ricerca di varia natura che implicino, a titolo esemplificativo, l'acquisizione di personale non subordinato o di attrezzature, nell'anno 2021 la Fondazione IRCCS ha introitato l'importo complessivo di **€ 904.964,00** di cui € 254.740,00 per ricerca collaborativa /commissionata, € 373.227,00 per donazioni a scopo di ricerca ed € 276.997,00 per lascito a scopo di ricerca.



SEGRETERIA COMITATO DI ETICA E SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Il Comitato Etico Milano Area 2, costituito con atto formale il 14 Marzo 2017, è competente per gli studi clinici che si svolgono presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (di seguito anche Fondazione IRCCS), struttura che ha il ruolo di “referente”, e presso le strutture “afferenti” ASST Gaetano Pini/CTO, l'AREU (Azienda Regionale Emergenza Urgenza – Regione Lombardia), l'ATS Città Metropolitana di Milano. Sono ricompresi negli studi dell'ATS Città Metropolitana di Milano sia quelli propriamente ATS (medicina generale e pediatria di libera scelta), sia quelli da condurre presso case di cura private e/o ambulatori medici specialistici afferenti alla medesima. Nel corso del 2021 sono stati sostituiti alcuni componenti obbligatori ed in relazione alla struttura di appartenenza.

Nonostante l'ormai stabile calo riscontrato in Italia da qualche anno sul numero totale di sperimentazioni proposte dagli Sponsor, il bilancio della Fondazione IRCCS per l'anno 2021, relativo sia al numero delle sperimentazioni che al fatturato da esse derivante, si è mantenuto positivo e l'attività del Comitato Etico Milano Area 2 ha sempre mantenuto un trend di crescita, tanto da risultare, per sperimentazioni cliniche valutate come Centro Coordinatore, al primo posto nel *19° Rapporto Nazionale - Anno 2020 dell'Agenzia Italiana del Farmaco “Sperimentazioni valutate per Comitato etico coordinatore”*.

L'organizzazione delle attività di supporto alle sperimentazioni ha subito nel corso del 2021 un potenziamento del personale per una più organica ripartizione tra la Segreteria Tecnico-Scientifica e Amministrativa del Comitato Etico Milano Area 2 e l'UOS Clinical Trial Center (CTC), attiva dal Luglio 2017, entrambe con personale specializzato dedicato.

La Segreteria Tecnico-Scientifica del Comitato Etico Milano Area 2 (di seguito “Segreteria”), anche in considerazione del requisito di indipendenza rispetto alla struttura che la ospita, si occupa di tutte le attività organizzative e gestionali proprie del Comitato Etico Milano Area 2, della valutazione e controllo degli studi proposti da Centri afferenti al CE e da promotori esterni.



La Segreteria si occupa della trasmissione e gestione delle richieste di integrazione e modifica se formulate dai componenti del CE in sede di valutazione, fino alla completa risoluzione e, inoltre, ha in carico la valutazione dei contratti/addendum ai contratti per gli studi profit e non profit che si svolgono presso la Fondazione IRCCS o che vedono la Fondazione IRCCS come Promotore e la predisposizione dei relativi decreti autorizzativi del Direttore Generale alla conduzione degli studi approvati dal Comitato Etico.

La Segreteria ha il ruolo di referente per la piattaforma informatica del Comitato Etico Milano Area 2 da quando è stata attivata (https://www.comitatoeticomilanoarea2.it/pw_cagranda/), ne mantiene il costante aggiornamento, si occupa delle utenze e della gestione di eventuali problematiche tecniche legate al suo funzionamento oltre che al caricamento/avanzamento in iter di tutti i singoli documenti degli studi promossi dalle strutture afferenti sulla base di checklist create *ad hoc* per ogni tipologia di studio.

In aggiunta, la Segreteria ha in carico la gestione del portale dell'Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica di AIFA nel quale devono essere validati i documenti caricati dai Promotori ed inseriti i pareri/richieste del Comitato Etico Milano Area 2 relativi a studi ed emendamenti valutati nel corso delle sedute.

Le succitate attività sono state messe a disposizione anche degli altri Enti per i quali il Comitato Etico Milano Area 2 è attualmente competente, fornendo un supporto volto ad uniformare le modalità di sottomissione delle sperimentazioni e, di conseguenza, le modalità di valutazione da parte del Comitato Etico.

A seguito delle richieste di *"Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica"* - secondo D.M. 07/09/2017, pervenute dalla Fondazione IRCCS e dagli Enti afferenti al Comitato Etico Milano Area 2, la Segreteria, seguendo quanto disposto da Regione Lombardia con DDGW 4376 del 28/3/2018 *"Modello di percorso regionale unificato per l'accesso all' utilizzo terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica"*, attiva e gestisce la *"procedura d'urgenza"* che porta alla formalizzazione del parere del Comitato Etico ed all'espletamento del debito informativo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (trasmissione del parere del CE e della documentazione valutata) nei tempi previsti dalla normativa.





In carico alla Segreteria è anche l'attivazione e la gestione della "procedura d'urgenza" da implementare a seguito di richieste, pervenute dalla Fondazione IRCCS e dagli Enti afferenti al Comitato Etico Milano Area 2, di *utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche*, secondo quanto previsto dal Decreto Ministeriale 05/12/2006.

Dal 6 giugno 2017 il CE Milano Area 2 aderisce al Progetto Pilota VHP per la valutazione congiunta AIFA e Comitati Etici. L'attivazione e la gestione della procedura amministrativa necessaria alla partecipazione al progetto è in carico alla Segreteria.

La Direzione Scientifica inoltre, sta proseguendo la sua attività di coordinamento della procedura per l'accreditamento della Fondazione IRCCS per gli studi di Fase I ai sensi della Determina n. 809/2015 (*"Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200"*, Gazzetta Ufficiale n. 158 del 10 luglio 2015,) in stretta collaborazione con l'UOC Qualità, Internal Audit & Privacy della Fondazione IRCCS e per gli studi di terapia genica – autorizzazione di impianto e di impiego MOGM di classe 1 e 2 secondo quanto previsto dal D.Lgs 206/01 – Dir. 2009/41/EC. A supporto di queste due attività di cruciale importanza e per rispondere ai requisiti richiesti dalle normative, la Direzione Scientifica ha attivato tre consulenze con professioni esterni specializzati in materia di Quality Assurance, MOGM e Auditor.

Al 2021, le UU.OO. della Fondazione IRCCS che hanno completato l'iter di autocertificazione per la conduzione di studi di Fase I sono 10 (compreso la U.O.C. Laboratorio Analisi). Una ulteriore unità di fase I sarà autocertificata a inizio 2022.

È stata, inoltre, completata la procedura di autorizzazione congiunta di impianto/impiego per n. 9 studi con MOGM di classe di rischio I.

I padiglioni della Fondazione IRCCS autorizzati per la conduzione di studi con MOGM con classe di rischio di livello 2 sono n. 9 e dal Febbraio 2020 la Fondazione è autorizzata dal Ministero come impianto di livello di rischio 2.



Il 2021 ha visto il proseguimento della pandemia COVID-19 che aveva già reso necessaria la messa a punto di una rapida ed efficiente organizzazione da parte della Direzione Scientifica di tutte le attività connesse alla ricerca per far fronte alle diverse esigenze dei medici e del personale coinvolto direttamente nella gestione dei pazienti.

Nel corso del 2021, in considerazione del permanere dello stato di emergenza-urgenza, tutte le disposizioni in materia di studi clinici su COVID-19 emesse da Marzo 2020 sono rimaste valide. Il Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS ha continuato a ricoprire il ruolo di Comitato Etico Unico Nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano, degli studi osservazionali prospettici sui farmaci, dei programmi di uso terapeutico compassionevole per pazienti con COVID-19, previa valutazione della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA.

I Comitati Etici locali per tutto il 2021 hanno continuato a prendere atto dell'Autorizzazione AIFA e del Parere unico favorevole del Comitato Etico Unico Nazionale relativamente alle tipologie di studi ricomprese nell' art. 40 del Decreto-Legge 8 aprile 2020, n. 23, mantenendo la competenza rispetto alla valutazione ed approvazione solo di studi ed emendamenti non farmacologici e di studi osservazionali farmacologici retrospettivi.

In relazione ai Programmi di Uso Compassionevole, con riferimento al DM 7/9/2017, i programmi di uso terapeutico, ossia quelli presentati da parte dell'industria farmaceutica, per l'impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico predefinito e identico per tutti i pazienti continuano ad essere valutati da AIFA stessa e dal Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, mentre gli usi terapeutici nominali sono rimasti di competenza dei Comitati Etici locali.

Il Comitato Etico Milano Area 2 ha risposto in modo immediato alle nuove esigenze già ad inizio pandemia, tanto che sono state attivate le valutazioni degli studi per via telematica al di fuori delle sedute programmate su segnalazione inizialmente "al bisogno" e da Maggio 2020 su base settimanale e





espressione del parere entro 72 ore lavorative. Tutte le attività svolte dalla Segreteria del Comitato Etico e dal Clinical Trial Center sono state gestite con procedura di urgenza. Ad Ottobre 2021 è stato deciso di porre fine a queste agevolazioni e di far rientrare anche gli studi COVID nel normale iter valutativo durante le sedute istituzionali del Comitato Etico Milano Area 2.

Per ciò che concerne l'attività legata agli studi clinici propri della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, nell'anno 2021 questi hanno prodotto un valorizzato totale di **€ 4.476.798,92**.

Tale ammontare è composto da **€ 3.226.124,92** per le attività legate agli studi clinici condotti presso la Fondazione e da **€ 1.250.674,00** per le richieste di parere per studi ed emendamenti del Comitato Etico Milano Area 2, al netto delle quote ripartite agli Istituti esterni che afferiscono al Comitato sulla base degli accordi in essere ed al netto dei gettoni corrisposti ai componenti del Comitato Etico interni alla Fondazione (per un totale di **€ 52.625,00**).

La **Tab. 1** e la **Fig. 2** indicano la ripartizione degli studi presentati e valutati dal Comitato Etico Milano Area 2 per gli Istituti per i quali è competente nel corso del 2021 sia in numero assoluto che in percentuale.

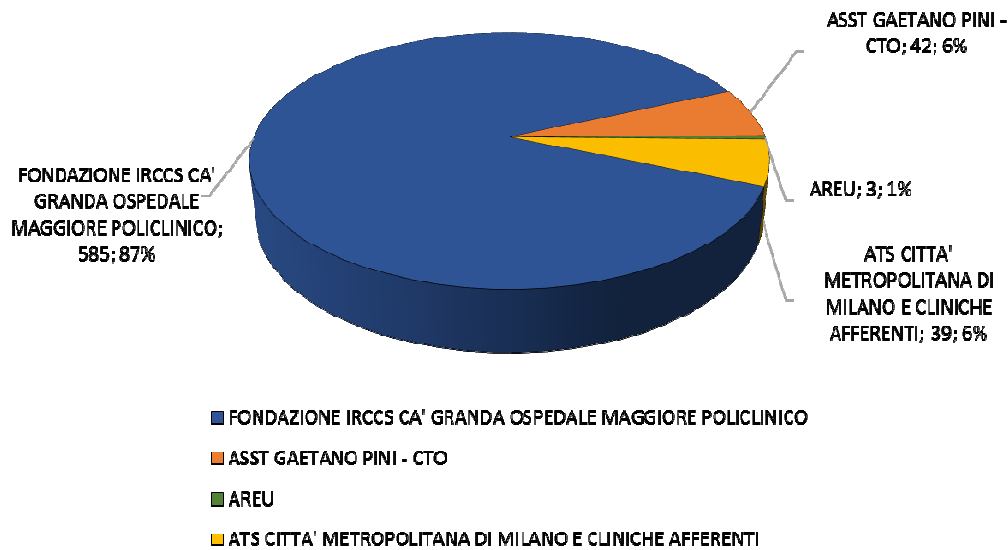
TAB. 1 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2020 DAL COMITATO ETICO MILANO AREA 2

Studi valutati dall'1/01/2021 al 31/12/2021	N.
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	585
ASST Gaetano Pini/CTO	42
AREU	3
ATS Città Metropolitana di Milano (e cliniche afferenti)	39
TOTALE	669





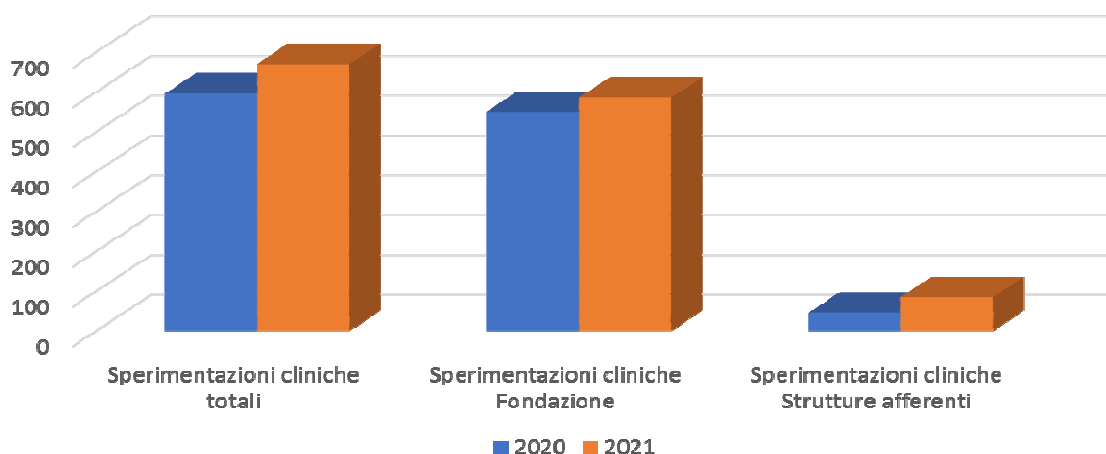
FIG. 2 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2021 DAL COMITATO ETICO MILANO AREA 2 IN PERCENTUALE



La Fig. 3 mostra il confronto tra il numero totale delle sperimentazioni valutate nel 2021 rispetto al 2020 ed evidenzia per gli stessi anni quante di queste vedono coinvolta la Fondazione IRCCS e quante le altre strutture esterne afferenti al Comitato Etico Milano Area 2. Il numero totale delle valutazioni è sensibilmente incrementato (669 valutazioni nel 2021 rispetto a 595 nel 2020), le valutazioni per le UU.OO. della Fondazione sono in costante aumento, come si potrà vedere nel dettaglio successivo. Anche le valutazioni per le strutture esterne afferenti al Comitato Etico Milano Area 2, sono sensibilmente aumentate, da 45 nel 2020 a 84 nel 2021.



FIG. 3 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE DAL COMITATO ETICO MILANO AREA 2: 2020 vs 2021



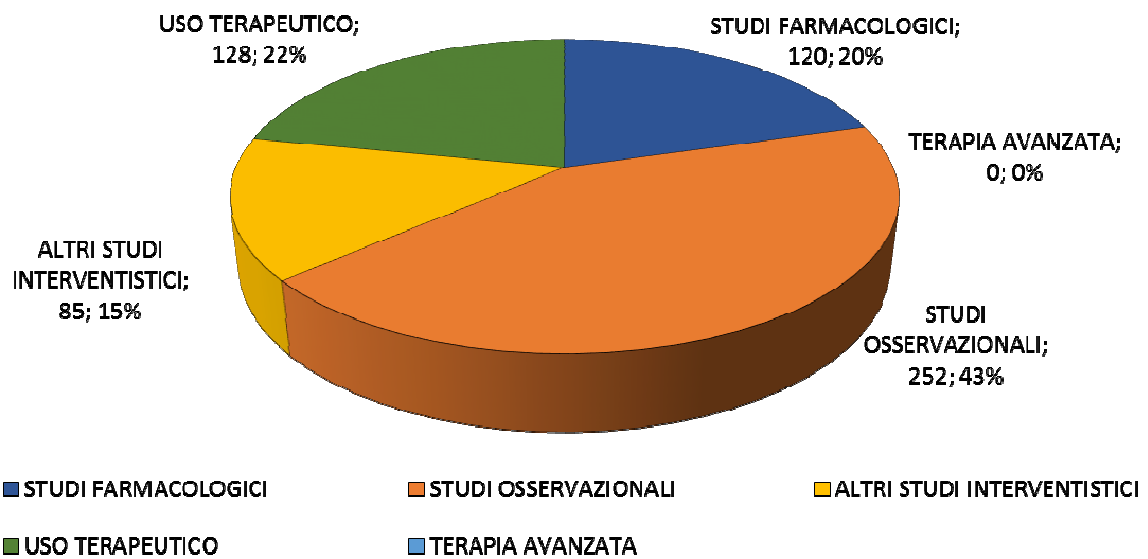
La **Tab. 2** e la **Fig. 4** indicano la ripartizione degli studi monocentrici/multicentrici che vedono coinvolta la Fondazione suddivisi per tipologia e quantificati sia in numero assoluto che in percentuale.

TAB. 2 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE VALUTATE NEL 2021

Studi valutati dall'1/01/2021 al 31/12/2021	N.
Studi Farmacologici	120
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico, Registri)	252
Altri Studi (non farmacologici, su dispositivo medico)	85
Uso Terapeutico	128
Terapia Avanzata	0
TOTALE	585



FIG. 4 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE VALUTATE NEL 2021 IN PERCENTUALE

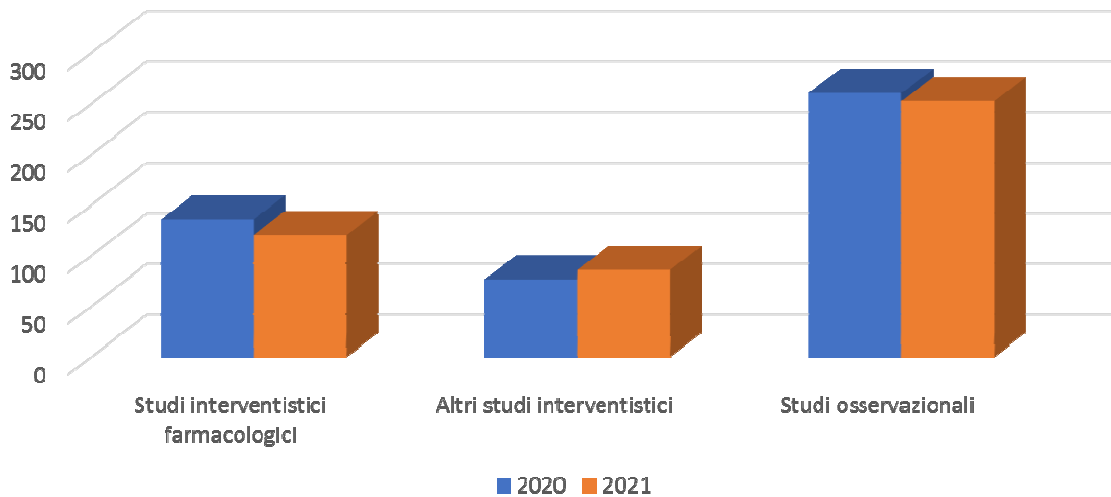


Rispetto allo scorso anno, il trend di studi sottomessi a valutazione risulta essere in aumento (585 studi totali nel 2021 rispetto ai 550 nel 2019).

Nel 2021 vi è stato un decremento degli studi interventistici farmacologici rispetto al 2020 (da 135 a 120). Sono, inoltre, lievemente diminuiti gli studi osservazionali (da 260 a 252) mentre gli studi non farmacologici, dispositivi medici inclusi sono lievemente aumentati (da 76 a 85 - **Fig. 5**). Le richieste di uso terapeutico sono aumentate da 79 a 128. Occorre precisare che la variazione rispetto al 2020 di alcuni di questi dati è strettamente correlata alla pandemia Covid-19.



FIG. 5 – CONFRONTO TRA SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE – 2020 vs 2021



Nel panorama delle diverse tipologie di studi, le **sperimentazioni interventistiche farmacologiche** sono oggetto di una maggiore attenzione, sia perché la loro numerosità è spesso indicatore indiretto del ruolo che la Fondazione IRCCS ricopre nel panorama nazionale e internazionale, sia perché sono spesso origine di pubblicazioni su prestigiose riviste scientifiche e anche perché rappresentano una fonte di entrata economica per ciascuna UU.OO. coinvolta.

Come già evidenziato, nel corso del 2021 il numero totale degli studi interventistici farmacologici è stato oggetto di un lieve decremento rispetto al 2020.

Il dato complessivo di questa tipologia di studi può essere ulteriormente analizzato nel dettaglio relativo alle diverse “fasi” proprie delle sperimentazioni cliniche farmacologiche.

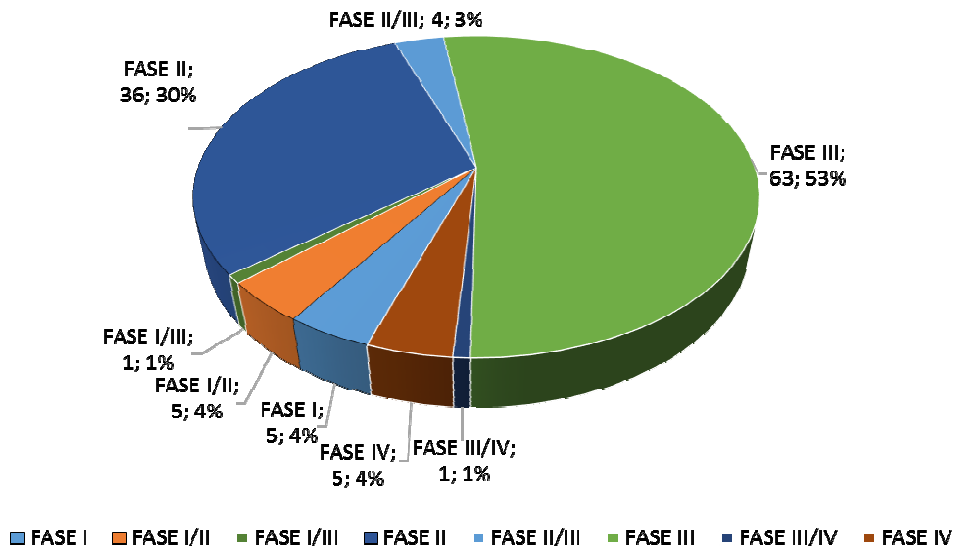


La **TAB. 3** e **FIG. 6** indicano la suddivisione degli studi interventistici farmacologici per fasi valutati dal Comitato Etico Milano Area 2 nel 2021 sia in numero assoluto che in percentuale.

TAB. 3 – STUDI FARMACOLOGICI DELLA FONDAZIONE PER FASI DI RICERCA VALUTATI NEL 2021

Studi farmacologici valutati entro 31/12/2021	2021
Fase I	5
Fase I/II	5
Fase I/III	1
Fase II	36
Fase II/III	4
Fase III	63
Fase III/IV	1
Fase IV	5
TOTALE	120

FIG. 6 – STUDI FARMACOLOGICI DELLA FONDAZIONE PER FASI DI RICERCA VALUTATI NEL 2021 IN PERCENTUALE





Seppure il numero complessivo di studi interventistici farmacologici nel 2021 sia leggermente diminuito rispetto allo scorso anno (da 135 a 120), l'analisi per fasi, conferma il ritorno in Fondazione IRCCS degli studi di fase I, I/II e I/III (da 5 a 11), come esito dell'attività avviata per l'autocertificazione al possesso dei requisiti minimi necessari alle strutture per eseguire studi di questa fase e sicuramente limitato dall'attuale mancanza di tale autocertificazione per un certo numero di UU.OO. della Fondazione IRCCS. Gli studi di Fase II, III e IV evidenziano delle lievi inflessioni passando rispettivamente da 43 a 40 (fase II), da 77 a 64 (fase III) e da 7 a 5 (fase IV).

L'iter procedurale prevede che dopo essere stati valutati dal Comitato Etico ed avere ottenuto l'autorizzazione delle Autorità Competenti, gli studi approvati, prima di poter iniziare, debbano ottenere il Decreto autorizzativo a completamento di tutta la procedura, comprensiva della finalizzazione dell'eventuale contratto.

Nel corso del 2020 questo percorso è stato informatizzato con l'ausilio del gestionale DOCSA che permette la visione, verifica e firma di ciascun decreto in modo digitale.

La **Tab. 4** e la **Fig. 7** indicano la ripartizione per tipologia di studio degli studi autorizzati, ossia decretati per la Fondazione, nel 2021.

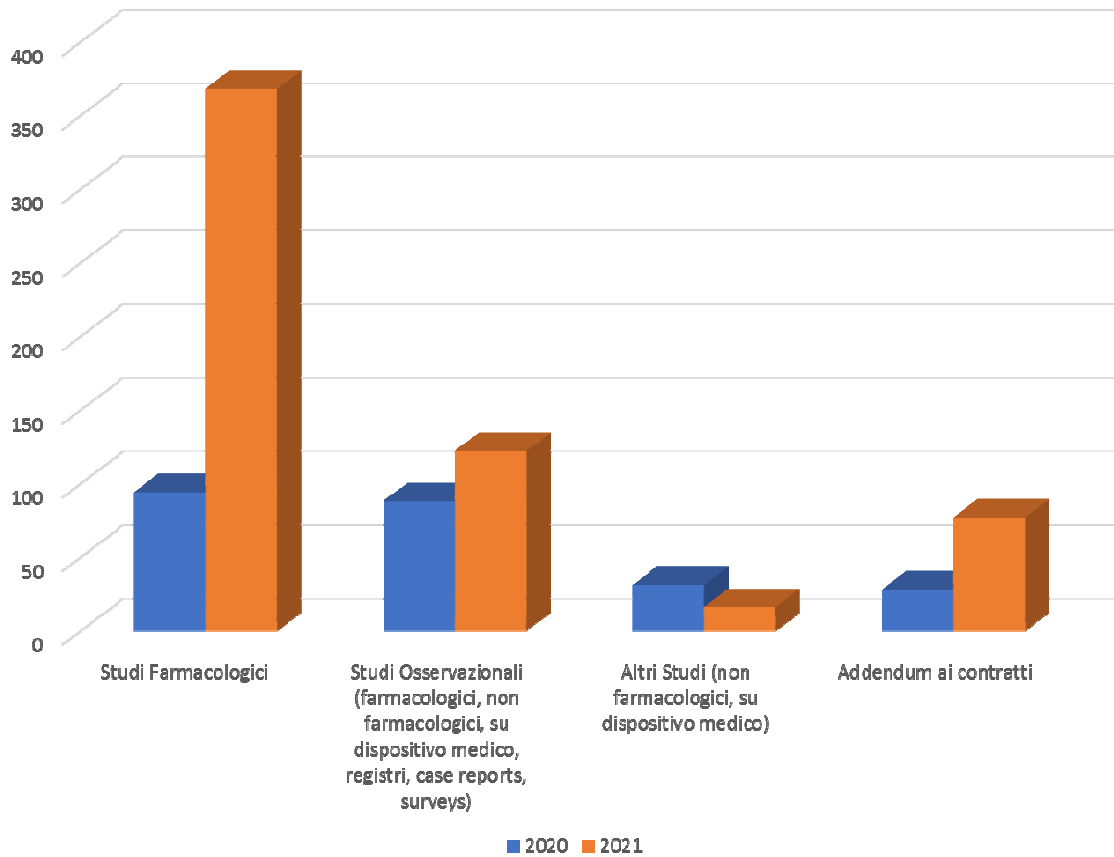
I dati di ogni anno possono includere anche una percentuale di studi valutati dal Comitato Etico Milano Area 2 negli anni precedenti a quello in cui sono stati decretati.

TAB. 4 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DECRETATE: 2020 vs 2021

TIPOLOGIA	2020	2021
Studi Farmacologici	94	368
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico, Registri)	88	122
Altri Studi (non farmacologici, su dispositivo medico)	31	16
Addendum ai contratti	28	77
TOTALE	213	583



FIG. 7 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DECRETATE NEL 2021



E' sempre riscontrabile una discrepanza tra gli studi valutati e gli studi decretati la cui causa è multifattoriale ed è imputabile prevalentemente a:

- tempi per l'ottenimento dell'autorizzazione da parte dell'Autorità Competente AIFA (60 giorni) sono raramente rispettati. Spesso AIFA richiede modifiche allo studio dopo la valutazione del Comitato Etico, il che comporta una risottomissione e rivalutazione da parte del CE della documentazione emendata;
- tempi che intercorrono tra la richiesta di modifiche/integrazioni contenuta nel parere e la risposta degli sperimentatori/sponsor per tutte le tipologie di studio;
- tempi tecnici necessari alla valutazione del budget proposto e ad una eventuale negoziazione tra sperimentatore e sponsor/CRO;



- tempi tecnici necessari alla finalizzazione/stipula con sponsor, CRO e finanziatori di contratti/accordi di finanziamento spesso non consistenti con il modello di contratto proposto da AIFA e adattato anche per gli studi non farmacologici;
- tempi tecnici necessari alla finalizzazione dell'iter di approvazione del decreto tramite il sistema informatico DOCSPA.

Nel 2021, però, è stato compiuto un importante sforzo mirato a controllare e sanare, laddove necessario, la discrepanza tra studi valutati e studi decretati.

La suddivisione dell'iter procedurale delle sperimentazioni cliniche in essere ormai da qualche anno (dalla fase istruttoria degli studi con promotori esterni alla fase finale che consente la partenza dello studio), unitamente ad una maggiore razionalizzazione e specializzazione delle attività tra la Segreteria e il CTC, ha permesso di offrire e garantire un servizio efficace ed efficiente, per gli aspetti di competenza, nei confronti di Aziende Farmaceutiche e CRO, con una consulenza professionale per il controllo della documentazione regolatoria di studi clinici, la garanzia di una rapida valutazione degli studi da parte del Comitato Etico, con documentazione completa e corretta, e di una altrettanto rapida emissione dei pareri da parte della Segreteria del Comitato Etico.

U.O.S. CLINICAL TRIAL CENTER

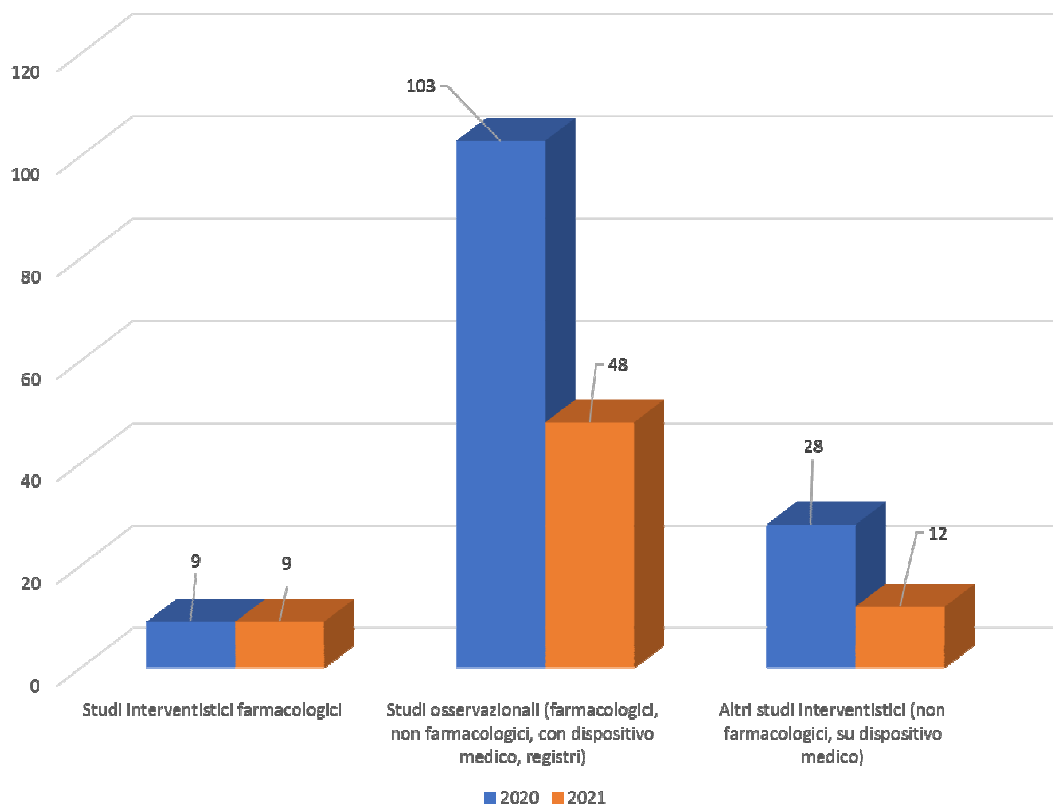
Il 2020 ha visto un notevole impegno dell'U.O.S. Clinical Trial Center (CTC) nella gestione della pandemia COVID-19 che si è poi esteso a tutto il 2021.

Tutte le attività in capo al CTC sono state gestite con procedura di urgenza e con un'organizzazione che ha previsto la revisione in continuo degli studi no-profit interni ed esterni sottomessi in valutazione al Comitato Etico Milano Area 2, previa validazione dello *Steering Committee Covid*, la gestione della sottomissione di questi studi e degli studi profit in materia COVID per via telematica al di fuori delle sedute programmate su segnalazione inizialmente "al bisogno", da Maggio 2020 a Ottobre 2021 su base settimanale e successivamente durante le sedute programmate del Comitato Etico Milano Area 2. Il CTC, inoltre, ha gestito tutte le richieste di usi compassionevoli nominali.



L'attività strettamente connessa agli studi clinici sull'infezione da COVID-19 ha visto coinvolte molte delle UU.OO. della Fondazione IRCCS. La **Fig. 8** mostra gli andamenti del 2020 e del 2021 evidenziando come dall'inizio della pandemia gli studi proposti, sia in qualità di promotori che di partecipanti, sia profit che no profit, siano stati prevalentemente di tipo osservazionale (151). A questa tipologia fanno seguito gli studi non farmacologici e con Dispositivo Medico (40) e i gli studi interventistici farmacologici (18).

FIG. 8 – STUDI COVID-19 PER TIPOLOGIA: 2020 E 2021



Nonostante la pandemia, nel corso di tutto il 2021 il CTC ha continuato a fornire da un lato un supporto agli sperimentatori della Fondazione IRCCS con l'attivazione di nuovi servizi atti ad agevolare la sottomissione degli studi promossi dagli stessi ricercatori garantendo alti livelli di qualità (*Project Management*) e dall'altro un supporto alla corretta valorizzazione dei budget proposti dagli sponsor e ripartizione degli introiti e



attivando nuove procedure a garanzia del corretto svolgimento delle sperimentazioni cliniche per la produzione e la raccolta di dati di qualità attraverso un coordinamento centrale (*Trial Management*).

Il Servizio di Metodologia Clinica e Biostatistica a supporto degli sperimentatori della Fondazione IRCCS per l'inquadramento della tipologia degli studi e dei progetti attivato nel 2019 è sospeso da Aprile 2021 per mancanza di personale specializzato dedicato. Ciò ha avuto un impatto anche sul progetto di sviluppo di una infrastruttura informatica capace di supportare e agevolare la raccolta e l'analisi dei dati clinici ai fini di ricerca.

La Direzione Scientifica nel 2020 ha messo a disposizione due software, i2b2 e REDCap, attraverso il CTC attivando dei corsi di formazione che vengono ripetuti ciclicamente.

- **i2b2** è un programma software open-source sviluppato presso il centro di ricerca statunitense "*Informatics for Integrating Biology and the Bedside*" e finanziato dal *National Institute of Health* (NIH). Si tratta di un *repository* che permette ai ricercatori di analizzare i dati clinici provenienti sia dai flussi informativi ospedalieri sia dai database sviluppati a fini di ricerca agevolando quindi lo scambio di informazioni tra clinica e ricerca.
- **REDCap (*Research Electronic Data Capture*)** è un'applicazione web sicura per la creazione e la gestione di database relazionali online, inclusa la possibilità di creare "sondaggi" (*surveys*). Nell'ambito della ricerca clinica REDCap permette di realizzare schede raccolte dati (e-CRF) per gli studi clinici che soddisfano tutti requisiti previsti dalle ICH-GCP, 21 CFR Part 11 e dal GDPR.

Grazie all'integrazione con i2b2, è possibile importare direttamente in REDCap i dati clinici, facendo risparmiare al Ricercatore una notevole quantità di tempo per l'inserimento e assicurando un livello di qualità decisamente più elevato.

Nel 2021 sono stati attivati 22 progetti in REDCap, 8 survey e 10 eCRF per studi promossi dalla Fondazione IRCCS.

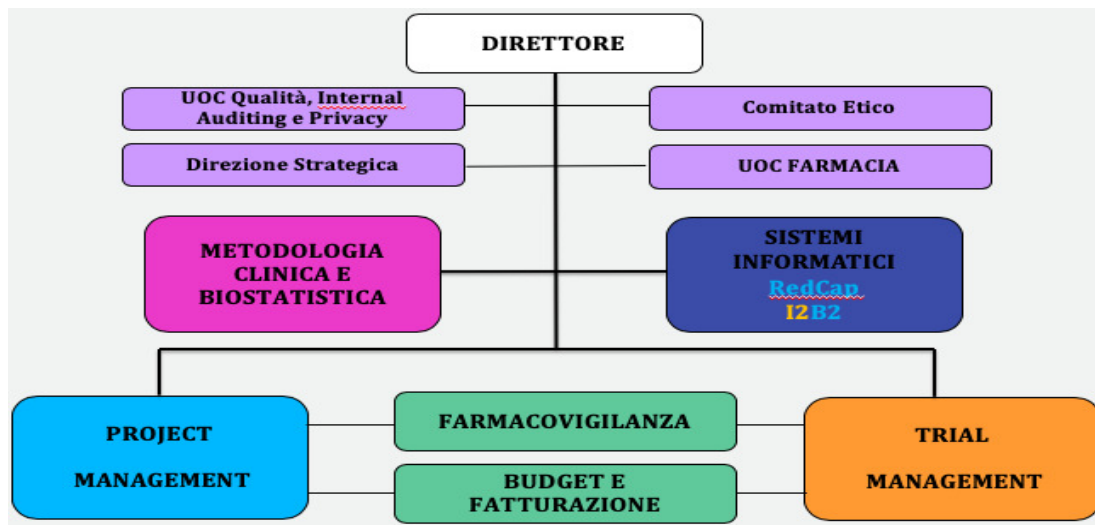
Prosegue infine la partecipazione al progetto "4CE" (www.covidclinical.net), un consorzio che al momento conta più di 300 ospedali presenti in tutto il mondo che hanno integrato i rispettivi i2b2 nel tentativo di





raccogliere quante più informazioni possibili per rispondere a quesiti inerenti al COVID 19 e definire un profilo di malattia a livello territoriale. La partecipazione al consorzio ha già portato ad una pubblicazione sulla rivista NPJ Digital Medicine.

L'assetto organizzativo della U.O.S. Clinical Trial Center è il seguente:



Le due aree principali, il *Trial Management* e il *Project Management*, hanno un proprio referente, ognuno dei quali dispone di collaboratori specializzati nelle attività di competenza.

L'area del *Trial Management* (gestione delle sperimentazioni cliniche) ha come scopo quello di supportare i medici sperimentatori nella attivazione degli studi profit e nella conduzione e gestione delle sperimentazioni cliniche in accordo alla normativa e alle linee guida applicabili.

Nello specifico le attività già implementate sono:

- valutazione della fattibilità tecnica ed economica con stima dei costi emergenti di uno studio profit – valutazione della congruità dei budget proposti dagli sponsor (179 nel 2021 rispetto a 160 nel 2020);
- rendicontazione, fatturazione e assegnazione delle risorse e dei compensi collegati
- gestione dei finanziamenti
- revisione degli aspetti contrattuali legati alla fornitura dei farmaci, al comodato d'uso e al corrispettivo dello studio.



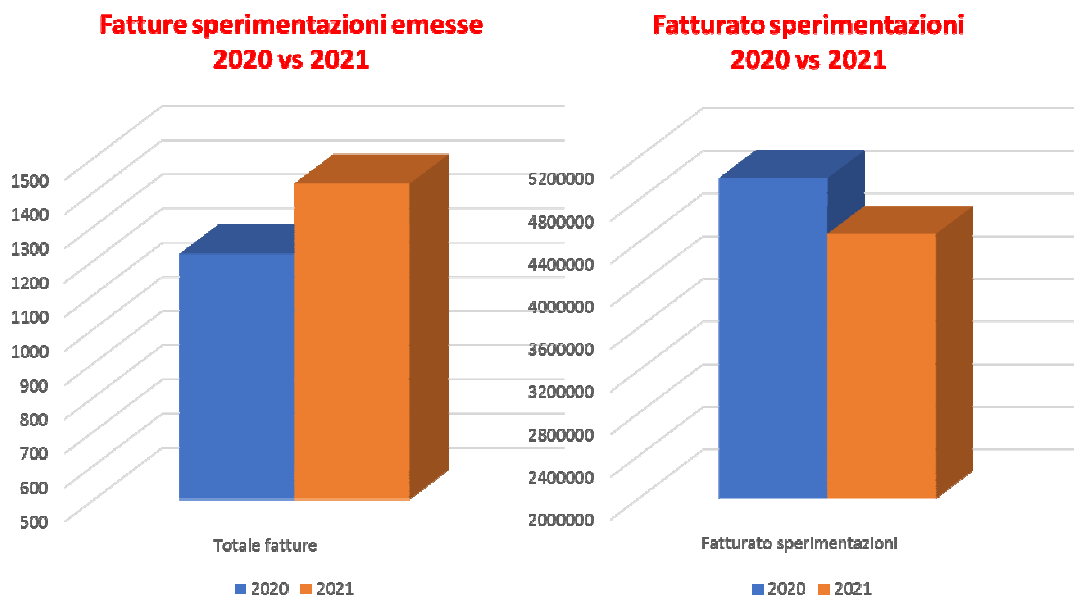
La negoziazione dei budget ha comportato non solo la verifica e l'eventuale adeguamento del corrispettivo a paziente, ma ha anche permesso l'ottenimento di compensi per attività trasversali agli studi che pure comportano un dispendio di risorse, quali i costi legati all'attivazione/chiusura dello studio, archiviazione della documentazione e costi della farmacia.

La revisione degli aspetti legati alla fornitura del farmaco, del comodato d'uso e del corrispettivo dello studio da parte del CTC ha permesso una verifica più accurata degli accordi con gli Sponsor grazie anche ad una collaborazione con la Farmacia e l'Ingegneria Clinica.

La **Fig. 9** mostra il confronto tra 2020 e 2021 in termini di numero di fatture emesse e fatturato nell'ambito delle sperimentazioni cliniche condotte in Fondazione.

In termini di numero fatture emesse vi è stato un incremento: nel 2021; sono state emesse 1423 fatture rispetto alle 1218 del 2020 mentre il fatturato è lievemente diminuiti causa Covid-19, passando da € 5.002.492 nel 2020 a 4.476.799 nel 2021.

FIG. 9 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE: CONFRONTO 2020-2021 SU FATTURE E FATTURATO





Restano ancora alcune attività da implementare che rimangono pertanto obiettivi per il prossimo futuro, ovvero:

- coordinamento delle attività del personale dedicato alle sperimentazioni presenti nelle Unità Operative che effettuano la sperimentazione (*Study coordinator* e infermieri di ricerca) e in quelle di supporto (es. Farmacia, Radiologia, Laboratori) per una efficiente gestione dello studio;
- mantenimento dei requisiti delle strutture in collaborazione con la U.O.C. Qualità, Internal Auding e Privacy;
- supporto in merito ad eventuali problematiche e/o necessità in corso di studio.

La seconda area, ossia, il “Project Management” (gestione del progetto) ha come obiettivo principale quello di supportare il medico sperimentatore ad assolvere tutte le sue responsabilità in quanto promotore, aiutandolo nella progettazione, pianificazione e controllo del corretto svolgimento di uno studio clinico.

Le attività già implementate in relazione a quest'area sono:

- Servizio di consulenze *pre* e *post application* per bando Ricerca Indipendente AIFA e bando Ricerca Finalizzata;
- Servizio di consulenze per progettazione e pianificazione di studi promossi dalla Fondazione;
- Supporto alla Farmacovigilanza per gli studi promossi dalla Fondazione (SAE, DSUR, EudraVigilance);
- Messa a punto di “pacchetti” per tipologia di studio contenenti modelli di documenti per la preparazione della documentazione regolatoria da sottomettere al Comitato Etico e/o all'autorità competente;
- Stretta collaborazione con l'UOC Qualità, Internal Auditing e Privacy della Fondazione per la messa a punto di procedure operative standard per la sottomissione e conduzione di studi clinici promossi dalla Fondazione stessa con l'obiettivo di porre sotto Qualità tutte le attività di cui si occupa il CTC.

Una prima valutazione dell'utilità di questi servizi in termini di produttività delle UU.OO. della Fondazione è rappresentata dal confronto tra il 2020 e il 2021, come illustrato nella **Tab. 5** e nella **Fig. 10**.

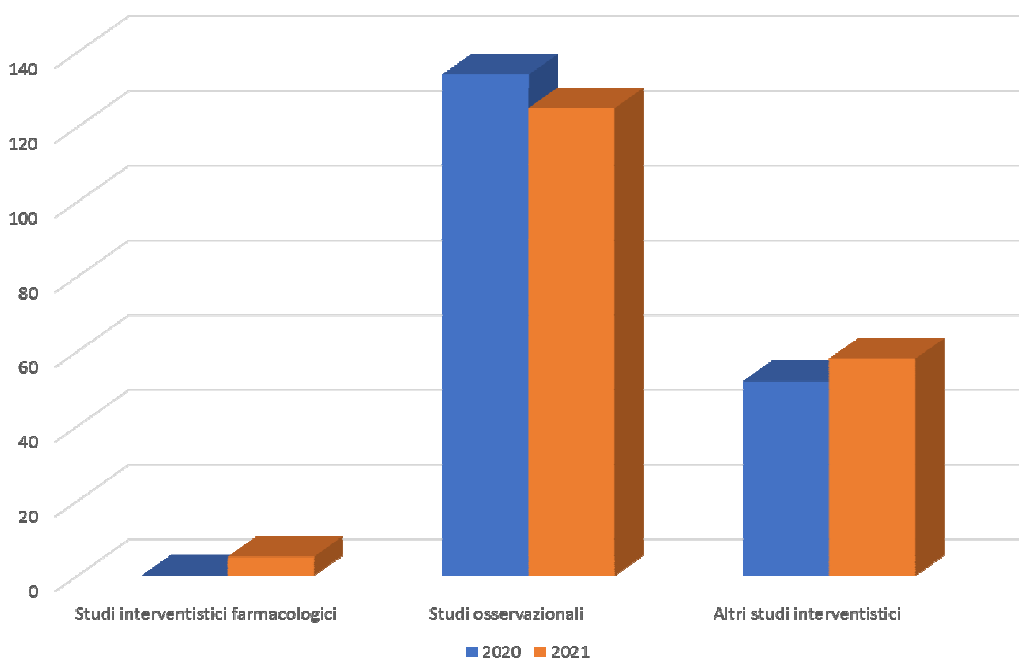
La Fondazione IRCCS con i suoi sperimentatori nel 2021 ha promosso 5 studi interventistici farmacologici, rispetto a 0 nel 2020 ed ha visto un lieve incremento nella presentazione di studi interventistici non



farmacologici (58 quest'anno rispetto ai 52 del 2020) e una lieve inflessione nel numero di studi non interventistici osservazionali (125 nel 2021 rispetto a 134 nel 2020).

TAB. 5 E FIG. 10 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE PROMOSSE DALLA FONDAZIONE: CONFRONTO 2020-2021

	2020		2021	
	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>
Studi Interventistici Farmacologici	0	0	0	5
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico, Registri)	0	134	0	125
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	0	52	0	58
TOTALE	0	186	0	188



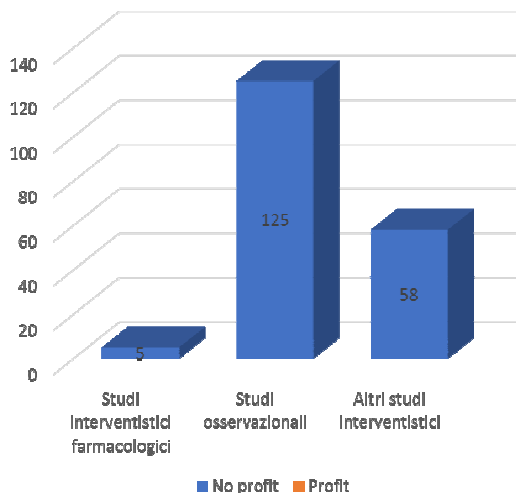


Anche il confronto macroscopico tra i numeri della ricerca promossa e condotta dalla Fondazione rispetto ai numeri della ricerca proposta alla Fondazione da promotori esterni fornisce un dato interessante, come riportato nella **Tab. 6** e nella **Fig.11**.

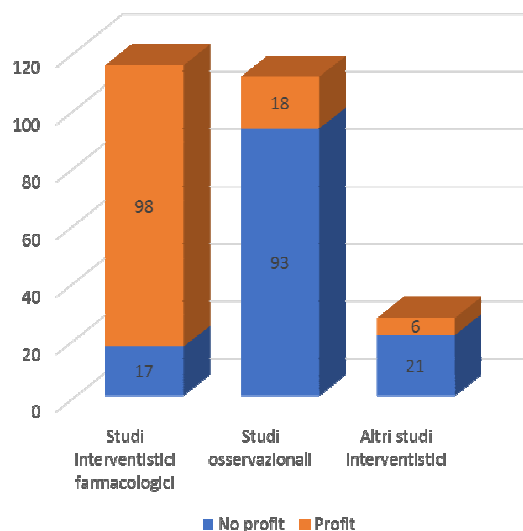
TAB. 6 E FIG. 11 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE 2021: CONFRONTO TRA PROMOTORE INTERNO E PROMOTORE ESTERNO

	Studi promossi dalla Fondazione		Studi con promotore esterno	
	Profit	No Profit	Profit	No Profit
Studi Interventistici Farmacologici	0	5	98	17
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico, Registri)	0	125	18	93
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	0	58	6	21
TOTALE	0	188	122	131

Studi 2021 promossi dalla Fondazione



Studi 2021 con Promotore esterno



In relazione agli studi interventistici farmacologici prevalgono in assoluto i promotori esterni rispetto ai nostri sperimentatori (115 vs 5). Gli studi interventistici non farmacologici, invece, vedono la Fondazione



nettamente avanti rispetto ai promotori esterni (58 vs 27). Per ciò che concerne gli studi non interventistici osservazionali, i nostri sperimentatori hanno presentato 125 studi rispetto ai 111 dei promotori esterni.

Le attività non ancora implementate per ciò che riguarda l'Area- No-Profit riguardano il servizio di Medical Writing: stesura ex novo della seguente documentazione: a) protocollo; b) consenso informato; c) rapporti sulla sicurezza; d) rapporti finali; e) altri documenti richiesti dalle autorità regolatorie; f) pubblicazioni.

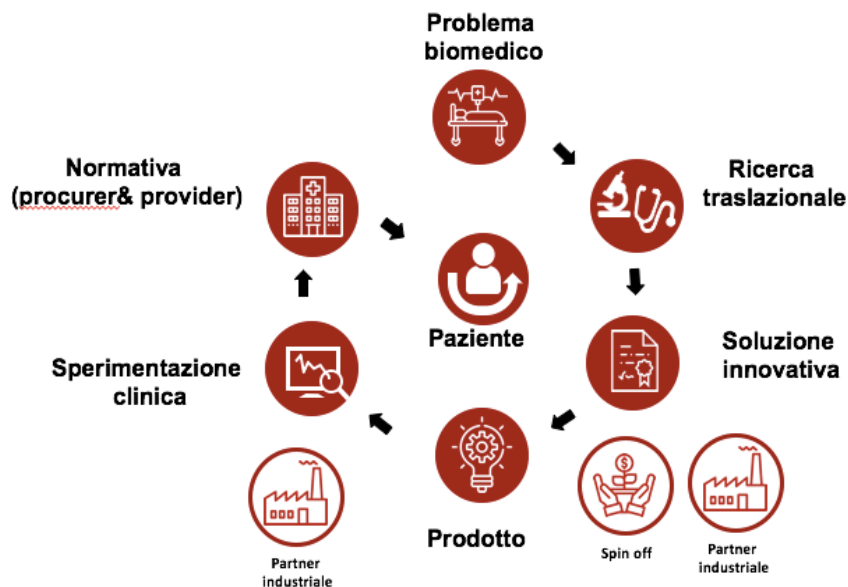




U.O.S. TECHNOLOGY TRANSFER (UTT)

Nell'ambito della ricerca sanitaria, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) svolgono un ruolo cruciale e sono chiamati, per natura e per legge, a una forte integrazione tra attività ospedaliera e di laboratorio. La cura e l'innovazione raggiunta mediante la conduzione di attività di ricerca, assumono una funzione di volano per l'applicazione delle conoscenze biomediche alla pratica clinica tramite un percorso di valutazione di processi, di costi e di *iter* organizzativi. Infatti, le innovazioni nella cura e gli interventi sanitari devono essere sostenibili, personalizzati alle necessità dei pazienti e a disposizione della comunità. Proprio per tali motivi, l'Ufficio di Technology Transfer (UTT) si occupa a 360 gradi della proprietà intellettuale generata nell'ambito dei progetti di ricerca condotti dal Policlinico. L'attività svolta dell'UTT comprende infatti tutte le fasi legate alla gestione proprietà intellettuale, tra cui: l'identificazione delle invenzioni la loro tutela, sviluppo e valorizzazione mediante l'individuazione di partner industriali operanti nel settore delle scienze della vita con i quali stipulare accordi di co-sviluppo e/o licenza (Fig. 12).

Fig. 12 - Percorso dell'innovazione biomedica al paziente





L'UTT rappresenta quindi una struttura primaria di riferimento per il coordinamento e la gestione dei processi di tutela e valorizzazione dei risultati della ricerca clinica, sia per il ricercatore che per l'industria. Ad oggi la U.O.S. Technology Transfer (UTT) è costituita da quattro elementi, compreso il responsabile d'ufficio: dott.ssa Laura Spinardi (responsabile dell'ufficio), dott. Alessandro Cervi (marketing e comunicazione), avv. Margherita Clerici (contrattualistica e aspetti legali) e dott.ssa Margherita Chierici (gestione della Proprietà Intellettuale).

L'UTT è riconosciuto dalle reti nazionali e internazionali come un'eccellenza: è infatti accreditato su **Questo** (centri di ricerca e innovazione lombardi) sin dalla sua fondazione; è membro di **NetVal** (Network per la Valorizzazione della Ricerca Italiana, dove esprime un componente del Consiglio Direttivo) e di **ASTP** (Associazione europea dei professionisti del TT). É inoltre coinvolto nelle attività di trasferimento tecnologico del **Cluster Smart Cities & Communities Lombardia** e del **Cluster Lombardo Scienze della Vita** (dove esprime un componente del Consiglio Direttivo).

Di seguito vengono riportate le attività di competenza della U.O.S. Technology Transfer nell'anno 2021 e descritti alcuni progetti regionali e ministeriali in cui l'UTT del Policlinico ricopre un ruolo di particolare rilevanza.

a) Attività di tutela, valorizzazione e trasferimento alle imprese

L'UTT svolge attività di supporto per la tutela, la valorizzazione e il trasferimento alle imprese delle invenzioni realizzate dai ricercatori e dal personale sanitario afferente al Policlinico e del *know-how* generato. La Fondazione è stato il primo IRCCS pubblico italiano a dotarsi di una struttura dedicata alla tutela e alla promozione dei risultati della ricerca scientifica, mediante lo sviluppo di relazioni con partner industriali e altri enti di ricerca pubblici e privati al fine di trasferire innovazione all'assistenza sanitaria e a creare valore per la ricerca medica.

Dalla sua costituzione (2007) al dicembre 2021, l'Ufficio ha depositato 161 domande di brevetto (47 famiglie), di cui 80 concesse come brevetti italiani e/o esteri. La Fondazione IRCCS detiene l'esclusiva titolarità dell'80% delle domande di brevetti del portafoglio, mentre il restante 20% è in co-titolarità con altri Enti, quali l'Università degli Studi di Milano, o con partner privati. Raggruppando i brevetti depositati a



seconda delle diverse aree di applicazione, emerge che la maggior parte delle invenzioni del portafoglio del Policlinico trovano applicazione nella prevenzione e diagnosi di patologie umane. La restante parte delle invenzioni sono di tipo biotecnologico e riguardano nuovi dispositivi medici e/o sistemi molecolari o cellulari. Nel 2021 l'ufficio è stato potenziato, con l'aggiunta di un nuovo componente dello staff, consentendo così di incrementare l'attività su vari fronti.

Nel 2021, c'è stata la presa d'atto da parte del Consiglio di amministrazione del Portafoglio Brevetti del Policlinico costituito a quel momento da **27 famiglie di brevetti attivi** (seduta del 25 ottobre).

Nel corso dell'anno 2021, l'UTT ha effettuato l'analisi di anteriorità e di sostenibilità di **sette** nuove proposte di invenzione ed è stato depositato un Marchio di certificazione italiana (DS-BREV047) e un marchio italiano (DS-BREV048). Nello stesso periodo sono proseguite le attività di tutela del portafoglio, che hanno portato alla concessione di due brevetti in Israele (DS-BREV029 e DS-BREV031), un brevetto in Russia (DS-BREV031), un brevetto in Brasile (DS-BREV029) e di quattro brevetti italiani (Brev DS-BREV040, DS-BREV041, DS-BREV042 e DS-BREV044).

La pubblicazione di due manifestazioni d'interesse per il co-sviluppo di un dispositivo medico brevettato per applicazioni chirurgiche ORL (DS-BREV 033) e di un dispositivo per pazienti allettati (DS-BREV 030) ha permesso di finalizzare accordi licenza esclusiva con due aziende private. La collaborazione con una delle quali (relativa al DS-BREV 030) ha portato allo sviluppo di alcuni prototipi industriali che sono stati testati nel reparto di Terapia Intensiva del Policlinico. Nuove migliorie sono state apportate anche al prototipo industriale realizzato nell'ambito della collaborazione con l'azienda licenziataria del brevetto per applicazione chirurgiche ORL (DS-BREV 033).

Sempre nel 2021 è stata ceduta una famiglia di brevetti per il trattamento dell'atassia di Friedrich (DS-BREV043) a una PMI attiva nella progettazione, sviluppo e commercializzazione di farmaci e dispositivi per soluzioni terapeutiche in ambito di medicina rigenerativa, attraverso l'utilizzo di cellule staminali e derivati.

Nel mese di marzo è iniziato il progetto **FriP**, avente a oggetto un metodo di produzione di prodotti lattiero-caseari a basso contenuto di fosfati, tutelato dalla famiglia di brevetti DS-BREV040 e dal Marchio di



certificazione DS-BREV047. Il formaggio, prodotto grazie alla collaborazione con tre caseifici con cui sono stati sottoscritti accordi di licenza non esclusiva, è stato distribuito tra i pazienti nefropatici delle dialisi di alcuni enti ospedalieri, grazie al coinvolgimento delle associazioni di pazienti. Sono tuttora in corso trattative con nuovi caseifici che hanno aderito al progetto FriP per produrre il formaggio in diverse varianti (fresco o semi-stagionato) replicando prodotti tipici locali ma con le caratteristiche che ne rendono il consumo idoneo per questa tipologia di pazienti.

E' oggetto di valutazione la possibilità di produrre formaggio FriP mediante utilizzo di latte proveniente dalle cascine presenti sui terreni del Policlinico, grazie al coinvolgimento di un caseificio che attualmente già collabora con Fondazione Patrimonio Ca' Granda nella produzione di latte e yogurt.

Stante i proficui risultati raggiunti nel 2020, è proseguita la collaborazione con una casa farmaceutica multinazionale, avente a oggetto il metodo di diagnosi prenatale non invasiva tutelato da brevetto internazionale (DS-BREV025), con cui sono stati siglati due ulteriori accordi per la prosecuzione delle attività di ricerca.

Nel corso dell'anno, il portafoglio brevetti della Fondazione IRCCS è stato proposto a una serie di investitori in occasione di eventi europei ed internazionali dedicati al settore Life Science. In particolare, il brevetto sulle Vescicole Extracellulari (DS-BREV035) ha destato l'interesse di uno dei principali Venture Capital europei con cui sono attualmente in corso trattative per definire possibili percorsi di valorizzazione di questa invenzione con un alto potenziale terapeutico in ambito di medicina rigenerativa.

Nel corso del 2021 l'UTT è stata di supporto ai ricercatori per individuare le modalità di disciplina delle attività di collaborazioni di ricerca con società e case farmaceutiche, nazionali e internazionali, mediante la predisposizione degli accordi e la successiva stipula. A fronte dell'interesse manifestato da società italiane e straniere ad avvalersi del know-how e dell'expertise dei ricercatori del Policlinico, per la conduzione di attività di ricerca, l'UTT si è altresì interfacciata con le suddette società al fine di negoziare con loro le modalità operative e la gestione delle attività di ricerca. In questo contesto sono quindi stati predisposti accordi di collaborazione di ricerca, accordi di co-sviluppo e accordi di ricerca commissionata.



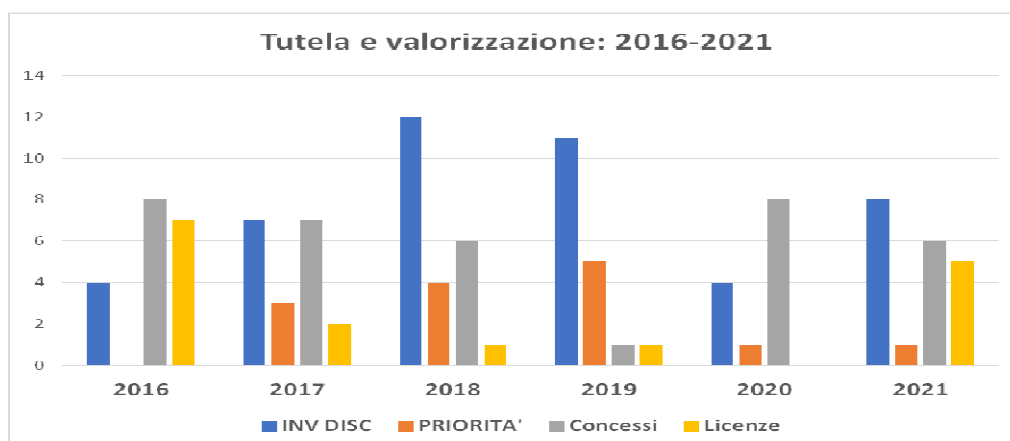


A seguito dell'aumento degli studi clinici correlati alla perdurante situazione di pandemia Covid-19, sempre più caratterizzati dalla condivisione (a livello nazionale e internazionale) dei dati dei pazienti, e stante le cogenti norme in materia di tutela dei dati personali che hanno indotto il Policlinico a implementare i propri strumenti di tutela e gestione dei dati, l'UTT si è altresì occupata, di concerto con il DPO, della disciplina del trasferimento dei dati dei pazienti arruolati nell'ambito dei numerosi studi, nazionali e internazionali, promossi, coordinati o a cui Policlinico ha partecipato, predisponendo e stipulando, in conformità con la normativa vigente in materia, accordi per il trasferimento dei Dati ("**Data Transfer Agreement**") e dei campioni biologici ("**Material Transfer Agreement**", MTA).

Nel corso del 2021, grazie ad un'intensa e continuativa attività di consulenza legale l'UTT ha affiancato numerose Unità Operative dell'Ospedale nella redazione e successiva sottoscrizione di 140 MTA e DTA, un accordo di confidenzialità con un'azienda specializzata nello sviluppo di dispositivi diagnostici per lo sviluppo di un indicatore del danno nefritico, un accordo di collaborazione scientifica con un'azienda per la validazione di un kit diagnostico, due contratti di ricerca commissionata con aziende farmaceutiche e quattro accordi di collaborazione con altri enti di ricerca privati e pubblici.

La tabella riassuntiva di **Fig. 13** rappresenta le invention disclosures (INV DISC), le domande di priorità depositate (PRIORITÀ), i brevetti concessi (Concessi) e i nuovi accordi di licenza (Licenze) dei rispettivi anni del periodo 2016-2021.

Figura 13 - Attività di tutela e valorizzazione dei risultati della ricerca: 2016-2021





b) Attività di formazione.

Relativamente alle attività di formazione si segnala l'organizzazione nel mese di marzo di un seminario *on-line* destinato al personale della "Piramide della Ricerca" delle diverse UU.OO. della Fondazione IRCCS dal titolo "*Dal brevetto all'impresa: tutela e valorizzazione dell'innovazione biomedica*". Il seminario ha riscosso pareri molto positivi e ampia partecipazione, suggerendo la possibilità di usare questo formato anche per eventi successivi. Nel mese di novembre è stato organizzato un altro seminario *on-line*, anche questo destinato a tutto il personale di Policlinico, dal titolo "*Il Trasferimento Tecnologico in Policlinico*".

Nel 2021 l'UTT ha partecipato a eventi formativi e B2B tra cui la **Netval Summer School** (Assisi, IT) e il **Meet in Italy for Life Sciences** (MIT4LS, Genova, IT) oltre a eventi *online* dedicati al *business matching* per il settore Life Science come **EIT Health** (European Innovation & Technology Institute), **MedinIsrael** (IL) , **Biomedica on the Move** (NL).

c) Creare impresa: Newronika S.p.A. ed Episkey S.r.l.

L'UTT ha supportato la presentazione di proposte dei singoli ricercatori, o di gruppi di ricerca, per idee di nuove imprese (*spin off*), ritenute commercialmente sostenibile e non concorrenziale con il Policlinico. Ad oggi sono attive due imprese innovative: Newronika S.p.A. ed Episkey S.r.l..

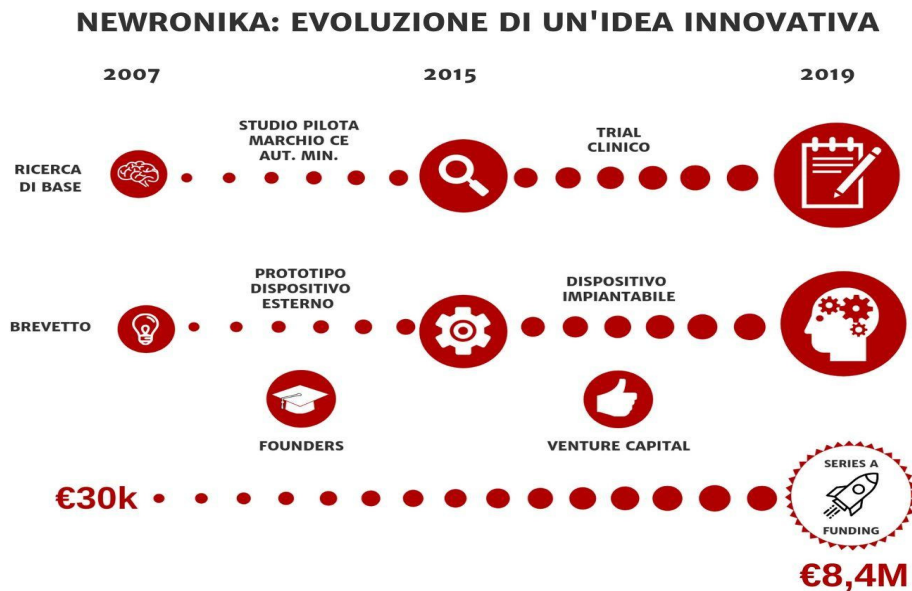
Newronika S.p.A. Newronika è un'azienda *spin-off*, partecipata due enti pubblici: la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e l'Università degli Studi di Milano (<https://www.newronika.com>). Newronika opera nell'ambito della neuromodulazione, mediante la messa a punto di strumenti terapeutici e sistemi informativi innovativi. Nell'ambito della neuromodulazione invasiva propone nuovi sistemi di stimolazione cerebrale profonda (DBS) adattativa per il trattamento dei disordini del movimento; dispositivi e metodi innovativi per l'applicazione di correnti transcraniche costanti (tDCS) rappresentano invece il filone delle attività nell'ambito della neuromodulazione non invasiva.

Nel settembre 2018, Newronika ha raccolto, nel round *Seed A* di investimento, finanziamenti per 8,4 milioni di Euro da fondi di venture capital italiani e francesi (**Figura 14**).





Figura 14 - Newronika S.p.A.



Episkey S.r.l. è una *start-up* innovativa che ha l'obiettivo di sviluppare e commercializzare dispositivi medici e reagenti derivati da emocomponenti ottenuti dal sangue del cordone ombelicale. Attiva nel campo della medicina e della chirurgia rigenerativa, Episkey è contitolare e licenziataria di alcuni brevetti sviluppati dal Policlinico che valorizza al fine di migliorare le aspettative e la qualità di vita di pazienti affetti da patologie invalidanti.

d) Tavolo di lavoro degli UTT degli IRCCS coordinato dal Ministero della Salute

Creare un sapere condiviso e pratiche di lavoro comuni costituisce una valida opportunità per velocizzare l'azione amministrativa, diffondere strumenti di lavoro più innovativi e migliorare i servizi in un istituto di eccellenza come Policlinico.

Nel settembre 2016 l'ufficio ha partecipato, come fondatore insieme ad altri 12 IRCCS, al **Tavolo degli UTT degli IRCCS** coordinato dal Ministero della Salute, Direzione della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità - Ufficio 5.



Il Tavolo sta attivamente lavorando su tre Gruppi di Lavoro (GdL):

- Ricognizione puntuale sul TT negli IRCCS: ha come finalità il monitoraggio continuo del processo di trasferimento tecnologico mediante la raccolta dei dati relativi alle attività di trasferimento tecnologico svolte dagli IRCCS.
- Formazione: ha come finalità l'organizzazione di eventi formativi (TT School) per incentivare e far crescere la cultura del trasferimento tecnologico tra i Ricercatori.
- Criticità: ha come finalità individuare le problematiche sia di tipo normativo che procedurale riguardanti la creazione di spin off, start up e più in generale quelle afferenti la materia degli UTT nell'ambito degli IRCCS.

Tutto il materiale predisposto e realizzato nel tavolo degli UTT è consultabile al sito:

<http://www.bibliosan.it/TTO4IRCCS/TTO/index.html>

Dal 2017, l'UTT del Policlinico coordina il **Gruppo di Lavoro (GdL) di Ricognizione Puntuale** sulle attività di trasferimento tecnologico negli IRCCS. Le attività consistono nel processo di ricognizione puntuale delle attuali forme di trasferimento tecnologico (caratteristiche organizzativo-gestionali degli UTT, attività tecniche e valutative riguardanti il numero di brevetti e/o spin off, ecc.) esistenti all'interno degli IRCCS mediante la compilazione di un questionario che viene inviato dal Ministero della Salute via Workflow. La successiva elaborazione in forma aggregata dei dati raccolti e la presentazione di un report vengono svolti in collaborazione con NetVal, l'associazione italiana per la valorizzazione della ricerca. È la prima e unica attività nazionale di monitoraggio dei dati del TT negli IRCCS.

Ad oggi sono state svolte cinque ricognizioni puntuali così strutturate:

1° (2017) – Dati relativi agli anni 2014 – 2015 – 2016 (49 IRCCS)

I dati raccolti per gli anni 2014/2016 sono riassunti nel capitolo 8 del 14° Rapporto di survey di Netval (disponibile sul sito <https://netval.it/>).





2° (2018) – Dati relativi all’anno 2017 (49 IRCCS)

3° (2019) – Dati relativi all’anno 2019 (49 IRCCS)

Nel 2018 e nel 2019 sono stati raccolti i dati per gli anni 2017 e 2018 che sono stati pubblicati come capitolo 8 del 15° Rapporto di survey di Netval (disponibile sul sito <https://netval.it/>).

4° (2020) – Dati relativi all’anno 2019 (51 IRCCS)

5° (2021) – Dati relativi all’anno 2020 (51 IRCCS)

I dati raccolti riguardanti il 2019 e il 2020 sono stati pubblicati nel capitolo 11 del 17° rapporto Netval (disponibile sul sito <https://netval.it/>).

e) Progetto CV-PREVITAL: WP 9 Trasferimento Tecnologico

Il progetto dal titolo afferente alla Rete Cardiologica degli IRCCS “Strategie di prevenzione primaria cardiovascolare nella popolazione italiana – CV-PREVITAL” (RCR-2019-236619116_001) finanziato dal Ministero della Salute con fondi di ricerca corrente 2019 (L. 145/2018 art. 1 comma 523) riguarda la prevenzione cardiovascolare attraverso lo sviluppo e l’applicazione di nuove metodologie informatiche per promuovere e migliorare l’interazione medico-paziente.

È uno studio che, mediante il coinvolgimento di IRCCS e medici di medicina generale, prevede lo sviluppo di una APP innovativa per il monitoraggio dei pazienti arruolati in conformità con la normativa sulla tutela dei dati personali. Per il progetto CV-PREVITAL è stato previsto, per la prima volta in un progetto finanziato dal Ministero della Salute, un work package (WP9) espressamente dedicato alla tutela della proprietà intellettuale e alla valorizzazione dei risultati derivanti dal progetto. L’UTT della Fondazione IRCCS coordina il WP9.

Dall’esperienza maturata presso la DG Innovazione e Ricerca del Ministero della Salute, appare infatti come sia essenziale il momento della scrittura di un progetto di ricerca traslazionale-clinico. In tale momento diviene infatti molto importante già pensare alla predisposizione di accordi propedeutici al trasferimento tecnologico per il progetto, nonché al rispetto di norme sulla trasparenza e anticorruzione



nell'adempimento di procedure amministrative quali manifestazione di interesse e consultazione preliminare di mercato, e alla conformità con la normativa vigente in ambito di tutela dei dati personali (quali il GDPR) nella raccolta e condivisione dei materiali biologici e dei dati.

I lavori del WP9 sul trasferimento tecnologico proseguono con riunioni mensili e con costante aggiornamento sulle attività di ricerca e di sperimentazione previsti dagli altri WP del progetto. È stato inoltre costituito un Comitato Tecnico sul TT, a cui partecipano i colleghi di ciascun partner del progetto, con il compito di valutare il grado di innovazione dei risultati generati dal progetto, come dati, materiali biologici, conoscenze o informazioni documentabili di qualsiasi forma o natura. La tutela delle nuove conoscenze e dei risultati generati nell'ambito del progetto permetterà di valorizzare su larga scala l'investimento economico fatto in ricerca, nel rispetto dei diritti di proprietà intellettuale, a beneficio di tutta la società.

f) Progetto Regione Lombardia su Ufficio Congiunto di trasferimento tecnologico: "TTO4IRCCS"

Nel corso del 2020 il coordinamento del tavolo di lavoro dei quattro IRCCS pubblici lombardi per la creazione di un ufficio congiunto per il Trasferimento Tecnologico ha permesso di formalizzare la fattiva collaborazione tra i quattro IRCCS pubblici lombardi (Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta e Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori) sotto l'egida di Regione Lombardia da realizzarsi tra il 2021 ed il 2023. Il progetto è co-finanziato dagli stessi IRCCS pubblici aderenti al progetto con un importo di pari quota (due milioni) a quello stanziato da Regione Lombardia che finanzia il progetto di ricerca "Force-4-Cure" realizzato con la collaborazione dei quattro IRCCS pubblici lombardi.

Questa inedita forma di collaborazione tra gli IRCCS si pone l'obiettivo finale di trasferire i risultati della ricerca traslazionale delle eccellenze lombarde al maggior numero possibile di cittadini, facendo in modo che dalle attività del personale medico-ospedaliero possano nascere nuove tecnologie (tutelabili mediante deposito di brevetti o altre forme di privativa) e *startup* innovative, capaci di attirare capitali privati da reinvestire in ricerca. Il progetto "TTO4IRCCS" è **coordinato dal Policlinico di Milano (<https://www.policlinico.mi.it/tto4irccs>)**. Vuole essere dunque un'importante opportunità per dare uno sbocco industriale al grande lavoro che già si svolge all'interno degli IRCCS valorizzando tutte quelle invenzioni da cui possano nascere nuovi farmaci, dispositivi medici innovativi, applicazioni per la





prevenzione e la diagnosi di diverse patologie. Per maggiori informazioni, si rimanda a:
<https://www.openinnovation.regione.lombardia.it/it/b/633/accordo-regione-irccs-pubblici-milioni-per-brevetti-e-terapie-avanzate>

In particolare, mediante la costituzione di un Ufficio Congiunto di Trasferimento Tecnologico i quattro IRCCS pubblici lombardi possono, grazie alla collaborazione sinergica del personale preposto presso i quattro uffici, **umentare la propria capacità innovativa e di ricerca, garantendo così un impatto e una contestuale ricaduta industriale delle invenzioni e delle tecnologie generate.**

Le ricadute derivanti dal Progetto riguardano soprattutto le modalità operative, ovvero la gestione delle procedure interne, il processo decisionale e organizzativo che verrà allineato e coordinato presso i quattro IRCCS.

I risultati dell'Ufficio congiunto esprimono, *in primis*, una crescita qualitativa di buone pratiche armonizzate e sinergiche del trasferimento tecnologico negli IRCCS, quali il Regolamento Brevetti congiunto e la Commissione Brevetti congiunta.

Il Regolamento Brevetti congiunto tra i quattro IRCCS pubblici lombardi è stato predisposto dal tavolo di lavoro legale del progetto ed è stato adottato dai quattro IRCCS. Il Consiglio di Amministrazione della nostra Fondazione lo ha approvato nella seduta di luglio 2021.

La **Commissione Brevetti congiunta** è costituita da professionisti posti a valutare le proposte di protezione brevettuale di idee innovative ricevute dai Technology Transfer Office dei quattro IRCCS, esprimendo il proprio parere in merito all'idea innovativa e al suo percorso al mercato.

Il trasferimento tecnologico biomedico è un'attività complessa, specifica, che necessita di investimenti in termini di tempo e di risorse, che, se portata avanti con continuità, buone pratiche e competenze professionali dedicate, può sicuramente rappresentare un volano virtuoso di ritorni economici diretti e indiretti, contestualmente a benefici per la società, in termini di salute pubblica e ricadute territoriali degli investimenti in ricerca e sviluppo lombardi.



BIBLIOTECA SCIENTIFICA

L'attività della Biblioteca Scientifica si sviluppa su due tipologie principali di servizi: quelli resi ai singoli ricercatori e le attività che portano all'analisi e valorizzazione della produttività scientifica della nostra Fondazione IRCCS.

Servizi ai Ricercatori – A fronte di un'attività comune a tutte le Biblioteche operanti nel settore sanitario, quello che differenzia il servizio svolto all'interno di un istituto di ricerca come un IRCCS con forti collaborazioni e connessioni con l'ambiente universitario, è la presenza di ricercatori con un profilo di ricerca scientifica "adulto". Le necessità di aggiornamento comune a tutti i medici e il personale sanitario viene amplificata dalla vocazione degli utenti della Biblioteca verso la ricerca e la necessità di trasmissione dei risultati e delle esperienze a tutta la comunità scientifica attraverso l'attività pubblicistica.

La Biblioteca Scientifica interviene a supporto dei ricercatori in vari momenti del processo di elaborazione di una pubblicazione, dalle ricerche bibliografiche su cui basare l'esposizione dello stato dell'arte sull'argomento trattato alla scelta delle riviste su cui pubblicare, passando naturalmente per tutte le fasi che necessitano di formazione e chiarimenti sulle dinamiche del mondo editoriale.

Un nuovo campo di intervento per la Biblioteca si è aperto con la necessità, stabilita ormai a livello internazionale, di ampia diffusione dei risultati della ricerca che ha portato verso la scelta dell'Open Access come modello di pubblicazione. Essendosi spostato il modello di editoria da "paga per leggere" a "paga per pubblicare perché tutti possano leggere gratis" i costi maggiori saranno sostenuti dagli Enti di ricerca, specialmente quelli più produttivi come il nostro. All'interno del quadro così delineato, le Biblioteche possono intervenire, grazie ai rapporti consolidati con le Case Editrici, per arrivare ad accordi che consentano, con lievi aumenti al costo degli abbonamenti, di avere sconti sulle pubblicazioni fatte sulle riviste dell'editore interessato (Transforming Agreement). Chiaramente, l'azione di una singola Biblioteca non ha la stessa forza d'urto presso gli editori di un consorzio di Biblioteche quindi la maggior parte di questi accordi sono fatti a livello 'centrale' (Bibliosan) ma la gestione delle policy interne e degli aspetti amministrativi ricadono tra le competenze delle singole strutture. L'inizio con la casa editrice "Frontiers





Media”, che garantisce uno sconto del 10% sui costi di pubblicazione (APC) è stato più che promettente. Partito l'accordo in giugno 2021, ha fruttato in quell'anno un risparmio di circa € 5.000. Malgrado non sembrino cifre eccezionali, sono comunque indicative della potenzialità di questa nuova attività soprattutto se estesa ad altri editori, direzione che si sta intraprendendo con decisione

L'attività che, in tempi passati, identificava maggiormente lo specifico della Biblioteca, ossia il servizio di Document Delivery sia verso i ricercatori interni che nell'ambito della collaborazione con Biblioteche in ambito nazionale e internazionale, pur potendo contare ancora su volumi non trascurabili (ca. 600 documenti tra richiesti ed erogati), è diventata un'occupazione marginale a motivo del diffondersi delle pubblicazioni 'Open Access', dei sistemi di collaborazione e sharing di informazione e documenti gestiti direttamente dai ricercatori (es. ResearchGate) e delle risorse elettroniche che la Biblioteca mette a disposizione online. Il calo nel servizio è causato anche dall'azione attiva della Biblioteca Scientifica che offre l'accesso ad oltre 12.000 titoli acquistati direttamente con risorse proprie o tramite acquisti consortili nei sistemi Bibliotecari cui appartiene (Bibliosan – insieme delle Biblioteche di ricerca degli Enti che fanno riferimento al Ministero della Salute e SBBL – Sistema Bibliotecario Biomedico Lombardo che fa riferimento a Regione Lombardia).

I dati statistici non definitivi sull'utilizzo delle riviste elettroniche fruibili per abbonamento, basato sul conteggio parziale dei download effettuati, indicano un ulteriore incremento, quantificabile in circa il 15% rispetto al già ragguardevole aumento legato anche alla pandemia dell'anno precedente, per arrivare a quasi 115.000 scarichi per le sole risorse messe a disposizione dal Ministero della Salute, segno di un utilizzo crescente della letteratura scientifica messa a disposizione dalla Biblioteca per l'aggiornamento professionale del personale sanitario e per la ricerca scientifica.

La sfida che la Biblioteca attualmente deve affrontare anche rispetto alla fruizione delle risorse elettroniche, che non comprendono solo le riviste online ma anche sistemi di Gestione delle Bibliografie (Refworks, Endnote), Banche dati a pagamento (Embase, Clarivate Analytics, Cochrane Database, etc..) e tutti i sistemi





di valutazione della ricerca scientifica, è il cambiamento 'generazionale' tra i ricercatori, evidenziato anche con la situazione creatasi con la pandemia.

Le generazioni 'native digitali' sono naturalmente portate verso l'utilizzo delle risorse online il che spesso sfocia in un percorso di auto-apprendimento non indirizzato da personale esperto nel settore che conduce ad un utilizzo non ottimale degli strumenti a disposizione, mentre quelle più 'adulte' sono spiazzate da strumenti lontani da quelli che erano soliti utilizzare.

Si è assistito ad un ribaltamento della precedente percezione che l'erogazione di corsi di formazione, individuali o di gruppo, riguardanti le basi della ricerca scientifica (es.: corsi sulle strategie di ricerca in PubMed, Cinhal) e l'Information Literacy sia una attività di contorno, magari utile dal punto di vista della diffusione della cultura medica ma non strettamente essenziale.

La coscienza chiara delle mutate condizioni ha reso evidente la necessità non solo della formazione sui temi sopra esposti ma anche di corsi di tipo più tecnico che rendano possibile l'utilizzo ottimale degli strumenti a supporto della ricerca messi a disposizione dalla Biblioteca (banche dati collegate al suo catalogo di risorse elettroniche, programmi di gestione di Bibliografie, risorse elettroniche in generale, etc.) attraverso modalità informatizzate via rete per meglio raggiungere tutti i ricercatori.

E' evidente la necessità di modalità di comunicazione più efficaci e dirette non solo con chi i servizi di formazione bibliotecari già li utilizza, ma anche che recuperi i rapporti con l'utenza prima esclusa da un rapporto continuativo con la Biblioteca e i suoi servizi a causa dei ritmi di lavoro ospedalieri e degli ostacoli dovuti anche dalla costruzione del nuovo ospedale, con l'annesso cantiere, che rende le distanze tra loro e la Biblioteca Scientifica ancora maggiori.

Nel 2021 si sono poste le basi per la creazione di brevi tutorial da postare sui canali social disponibili. Il progetto è ancora nella fase di studio avanzato ma diventerà un obiettivo della Biblioteca per il 2022 se le condizioni generali lo permetteranno.





Nell'ambito dei servizi offerti ai singoli ricercatori, spazio sempre più ampio è stato riservato alla *valutazione bibliometrica individuale* della loro attività di ricerca. Sollecitata dalle richieste dei Bandi pubblici per accedere ai Fondi di ricerca competitivi (Ricerca Finalizzata, etc.) e dalle dinamiche legate alle attività dei ricercatori stabilizzati nella Sanità pubblica (i cosiddetti "Piramidati"), la Biblioteca è diventata parte attiva nella diffusione della conoscenza degli indicatori bibliometrici utilizzati nella valutazione e di formazione dei singoli ricercatori sul loro significato e modalità di calcolo / recupero dalle banche dati. La specificità e complessità di tali indicatori rendono essenziali le conoscenze della Biblioteca, oltre che per gli aspetti previsti dagli obblighi di legge (es.: creazione di report sull'attività dei ricercatori), anche per gli aspetti amministrativi (es.: determinazione da parte della U.O.C. Risorse Umane delle fasce retributive nelle quali collocare i ricercatori "Piramidati" e della premialità prevista per le loro attività)

Analisi Produttività Scientifica - Questa analisi comporta annualmente la verifica di migliaia di dati validati dalla singole UU.OO., affinché siano conformi ai criteri adottati dal Ministero della Salute (e dalla Fondazione IRCCS) per la distribuzione dei fondi di Ricerca Corrente. Il lavoro richiede preventivamente la creazione di sussidi tecnici e la formazione diretta degli operatori delle UU.OO coinvolte, nonché una costante azione didattica e di supporto a fornire indicazioni e chiarimenti ai ricercatori circa i criteri di valutazione (sia ministeriali che interni alla Fondazione IRCCS) della loro attività. Nella sua parte operativa, richiede inizialmente alla Biblioteca la selezione di tutti i lavori pubblicati dalla Fondazione e presenti sulle banche dati biometriche internazionali, l'evidenziazione dei dati utili al Ministero della Salute per la valutazione e la correzione di quanto raccolto per creare un elenco precompilato di voci bibliografiche dal quale le Unità Operative possono catturare i dati riguardanti la loro produzione scientifica per l'anno in questione senza ulteriori operazioni.

I dati così raccolti e 'puliti' vengono segnalati dalla Biblioteca in un primo sistema di raccolta (sistema PURE) che si occupa di fare una prima analisi e controllo delle pubblicazioni in ordine alla loro accettabilità rispetto ai criteri Ministeriali. Dopo questa fase, i dati selezionati vengono trasferiti su un nuovo sistema (Workflow della ricerca), dove la Biblioteca deve inserire altre informazioni riguardanti le pubblicazioni che non sono raccolte da 'PURE' perché venga ancora analizzato quanto segnalato e calcolato un indicatore sintetico (I.F. normalizzato) utilizzato dal Ministero della Salute per la suddivisione dei fondi della Ricerca Corrente tra gli

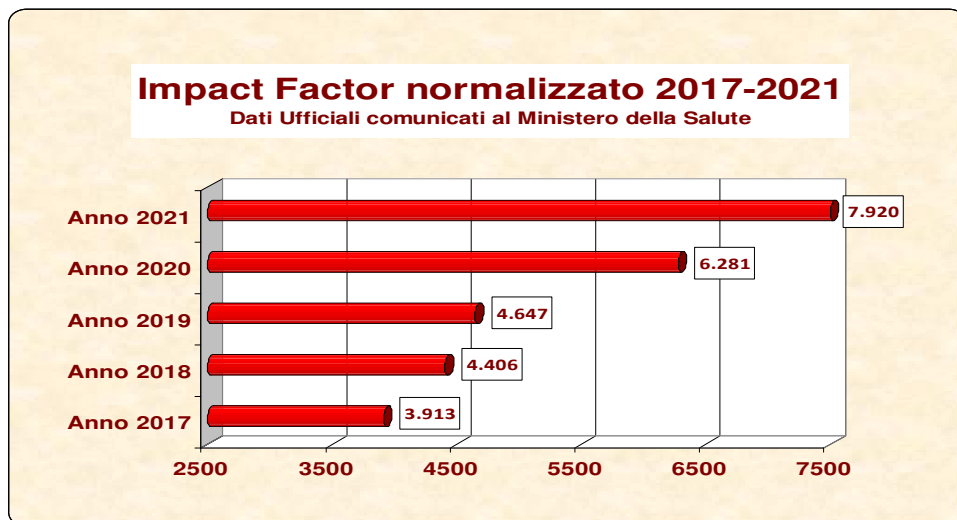




IRCCS (l'attività pubblicistica contribuisce per il 55% del valore della valutazione). Lo stesso indicatore, adattato alle nostre esigenze specifiche, viene utilizzato dalla Fondazione per la distribuzione interna dei fondi alle UU.OO.

Secondo i dati riportati ufficialmente nella "Dichiarazione Sostitutiva" che il nostro Ente invia al Ministero della Salute a fine lavori, dopo la nostra selezione che ha comportato l'eliminazione di numerosi lavori il cui argomento non era in linea con i nostri settori di ricerca IRCCS e quelli pubblicati su riviste non rilevanti, risulta che nell'anno 2021 il numero totale delle pubblicazioni della Fondazione (tra lavori originali, multicentrici e lettere con dati sperimentali), sia stato di 1.746, per un Impact Factor normalizzato totale da noi calcolato di 7.920 punti (**Fig. 15**). E' giusto sottolineare un aumento di oltre il 25% rispetto un anno particolarmente 'produttivo' come il 2020, ulteriore conferma che l'aumento di questi numeri rispetto agli anni precedenti non è ascrivibile unicamente alla produzione di articoli a tema COVID-19 ma ad una crescita complessiva in tutti i settori.

FIG. 15 - Impact Factor normalizzato* 2017 – 2021

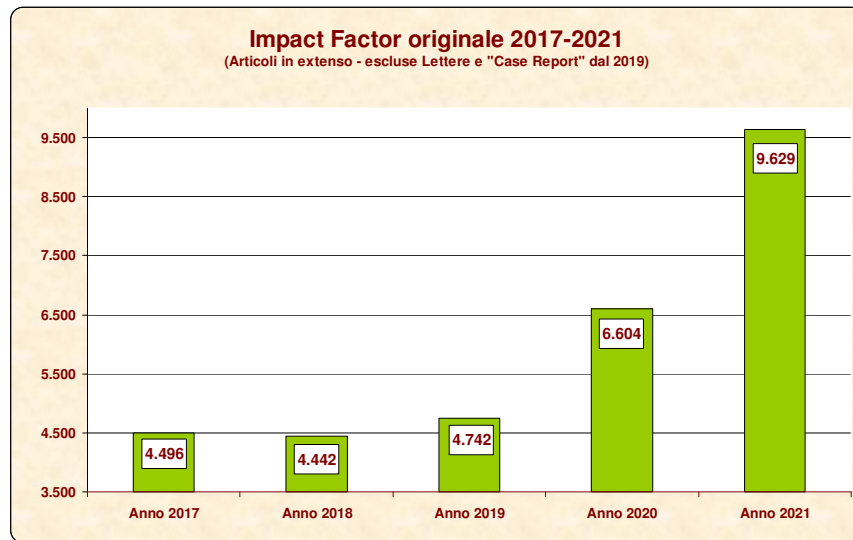


* i criteri di valutazione del Ministero della Salute, sui quali si basano questi valori, sono stati in parte modificati nel 2019 - in particolare, la valutazione di alcune tipologie di documenti (review su riviste minori, case report) è stata penalizzata.



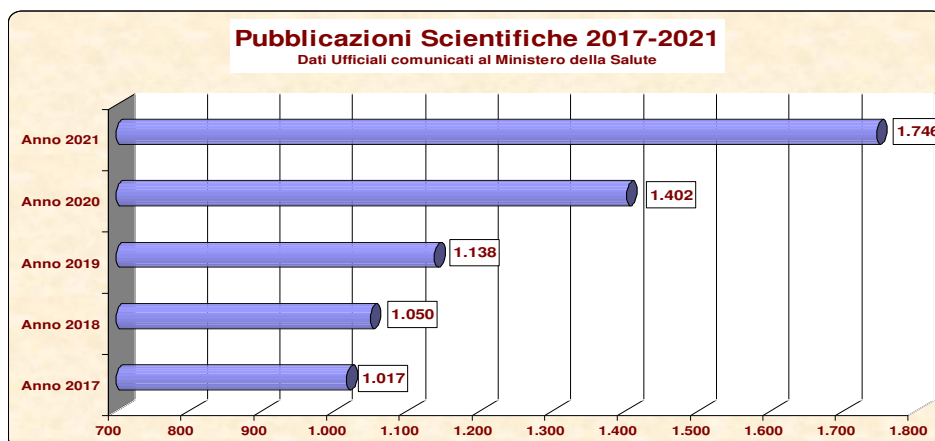
Nella **Fig. 16** sono comunque riportati, a titolo conoscitivo, i dati dell'Impact Factor originale per i soli lavori in extenso (sono stati esclusi dal 2019 i dati che si riferiscono a "Case Report" valutati dal Ministero alla stregua di "Lettere con dati sperimentali").

FIG. 16 - Impact Factor originale 2016 – 2021



La **Fig. 17** mostra il numero totale di pubblicazioni scientifiche che rappresentano solo la parte dell'attività pubblicistica della Fondazione considerata dalla Biblioteca in linea con le regole del Ministero

FIG. 16 - Pubblicazioni 2017 – 2021





U.O.S. COORDINAMENTO LABORATORI DI RICERCA

L'obiettivo della U.O.S. Coordinamento Laboratori di Ricerca è permettere lo svolgimento delle attività di ricerca in ambito genomico (principalmente NGS) svolte all'interno della Fondazione IRCCS. Una visione in accordo con l'utilizzo degli approcci "omici" per favorire la crescita delle conoscenze della base molecolare delle malattie. E' questo il punto di partenza della Medicina di Precisione che vede nella stratificazione dei pazienti sulla base del loro profilo molecolare, un cardine utile per la gestione personalizzata dell'individuo.

Gli spazi della U.O.S. dedicati sono organizzati in laboratori dove si eseguono esperimenti (sezione wet) e altri per l'analisi bioinformatica (sezione dry) e gestione dei Big Data prodotti.

Nell'anno 2021 abbiamo implementato il laboratorio con un sequenziatore Illumina NextSeq2000, che si va ad aggiungere al precedente NextSeq 550 Illumina e alla piattaforma NCounter di Nanostring. Con questo nuovo strumento abbiamo implementato il portfolio di analisi possibili con il Whole Genome Sequencing ed il Methyl-sequencing, oltre ad aumentare il throughput di analisi di esomi clinici e di ricerca (WES) e di trascrittomi. A corredo sono disponibili liquid handler per preparazione automatizzata delle library e piattaforma per estrazione e quantificazione degli acidi nucleici. Per ogni run del sequenziatore NextSeq550 è possibile processare parallelamente otto campioni di WES tramite Flow Cell Illumina High da 300 Cicli, ottenendo una profondità di copertura media di 100 letture per bp a seconda della piattaforma NGS utilizzata. Sul NextSeq2000 è ottenuta una copertura media di 200 bp utilizzando una Flow Cell P3 da 300 cicli ed è possibile processare in parallelo 24 campioni di librerie WES.

Sono inoltre presenti un sequenziatore per pirosequenziamento (Pyrosequencing), un sequenziatore Sanger di nuova generazione a 16 capillari per analisi di metilazione e sequenziamento targettate.

Complessivamente nel 2021 sono state eseguite a scopo di ricerca analisi omiche in **329** campioni (128 campioni Pannello SureSelect, 19 campioni RNAseq, 70 campioni MethylSeq, 110 campioni di WES e 2 WGS) molti dei quali provenienti da pazienti affetti da malattie rare non diagnosticate. Le pipelines implementate in-house e con il supporto del software eVai (EnGenome) hanno permesso poi di identificare varianti geniche di significato patologico. In ambito di RNAseq, l'IRCCS ha acquisito una pipette per analisi





differenziale da EnGenome e del software Ingenuity Pathway per analisi secondarie e di arricchimento di vie di traduzione del segnale.

Nel 2021 si è dato inoltre avvio ad analisi Genome Wide di metilazione su campioni di pazienti affetti da Emofilia A (coorte composta da 76 casi e 76 controlli). I pazienti affetti da questa malattia ad oggi vengono trattati con FVIII, 1 soggetto su 3 sviluppa anticorpi che rendono il trattamento inefficace. Lo scopo dello studio è pertanto individuare un'alterazione del profilo di metilazione dei soggetti che sviluppano questa resistenza su geni legati all'espressione della produzione di anticorpi. Un secondo progetto si è invece focalizzato, nell'ambito della gravidanza, sull'influenza del peso corporeo della madre sui livelli di metilazione della placenta e del cordone ombelicale alla nascita. Nello spirito della UOS, le risorse strutturali e del personale della piattaforma sono condivise con tutti i ricercatori della Fondazione IRCCS creando così un network di strutture e conoscenze.

I dati generati vengono salvati nello storage primario della Piattaforma Bioinformatica costituita di un cluster HPC, dotato di 2 nodi di frontend, 16 nodi di calcolo e 2 server per lo storage primario e di backup. Le risorse comprendono 448 core CPU, 6,144 TB di RAM e 300 TB di storage long term, distribuito su 4 nodi principali e altri 4 nodi per lo storage secondario di backup. La capacità dello storage complessiva è di 16.000 campioni di WES e 2.000 Genomi Umani. Il sistema operativo installato è CentOS Linux release 7.7.1908 (Core).





Questo rapporto annuale è stato prodotto in collaborazione con il personale afferente alle seguenti sezioni della Direzione Scientifica:

- **Direttore Scientifico (sino al 7.11.2021):** Silvano Bosari
- **Direttore Scientifico f.f. (dall'8.11.2021 al 31.5.2022):** Flora Peyvandi

- **Dirigente Amministrativo:** Massimo Aliberti

- **Segreteria Comitato Tecnico Scientifico, Brevetti e Grants:** Laura Berlingeri, Anna Molinari, Annalisa Mossetti, Silvia Panico, Giovanna Spinelli, Laura Staffolini, Carlo Vandelli.

- **UOS Grants Office:** Marta Cavo, Gennaro Domenico Colella, Manuela Martorana, Eleonora Mini, Anna Oddera, Emanuela Russo.

- **UOS Technology Transfer:** Alessandro Cervi, Margherita Chierici, Margherita Clerici, Laura Spinardi.

- **Segreteria Comitato di Etica:** Claudia Bozzi, Valentina Cavinato, Isabella Damilano, Stefania Langhi, Federica Massacesi, Maddalena Patti.

- **UOS Clinical Trial Center:** Domenica Cilli, Laura Cortesi, Silvia Dell'Orto, Eleonora Ferretti, Giuliana Fusetti, Andrea Yuri Manenti, Sara Pizzimenti, Laura Rusconi, Monica Sonzogni, Luigia Scudeller, Luca Sollazzo.

- **U.O.S. Coordinamento Laboratori di Ricerca:** Barbara Botta, Margherita Camanni, Jole Costanza, Laura Fontana, Giada Moresco, Anna Morotti, Monica Rosa Miozzo, Alessio Murgia.

- **Biblioteca Scientifica - Analisi della Produttività Scientifica:** Simona Anzovino, Filippo Signoroni, Stefano Stabene.

