

Rapporti ISTISAN 16/17

quale coinvolgerà una unità operativa costituita da almeno 12 professionisti del settore che si alterneranno nell'arco delle 24 ore. La struttura individuata (Edificio n. 35 "Ex Silos") ha una consistenza in superficie di circa 200 mq. è obsoleta e richiede la demolizione e una successiva riedificazione della stessa al fine di renderla adeguata e funzionale alle attività dell'unità operativa del Centro. Il Quadro Economico dell'intervento ammonta a circa € 950.000,00. I lavori di demolizione e ricostruzione sono stati già appaltati per un importo di circa € 350.000,00. Le attività di controllo sulla esecuzione dei lavori svolte durante l'anno 2015 sono svolte dall'Ufficio di Direzione Lavori composta da 1 Dirigente Tecnologo, da 1 Tecnologo (Direttore Esecuzione in Sicurezza) e 1 Architetto CTER, tutti della UGTPSL. Il RUP è il Direttore UGTPSL. Tale iniziativa è supportata e sollecitata dal Ministero della Salute che, per tal fine, ha previsto la costituzione dei fondi necessari.

Parte II – Attività relative alla conduzione e alla manutenzione delle strutture d'Istituto e del Servizio di Prevenzione e Protezione

Settore Tecnologico Manutentivo

Il settore si compone da 1 Direttore, da 1 Dirigente Tecnologo, coadiuvato da 1 Tecnologo, da 13 CTER e da 8 OPTER.

Le attività relative alla sola manutenzione ordinaria degli impianti elettrici, idraulici, elevatori e antincendio sono espletate attraverso il contratto attivo, mediante adesione Consip, con la società Manital SpA.

Per le manutenzioni ordinarie dei restanti impianti (termico, condizionamento, acqua distillata) sono state attivati vari contratti mediante procedure di gara con altrettanti Operatori Economici. In particolare, per quanto riguarda la manutenzione degli impianti di condizionamento, la copertura finanziaria è garantita da capitoli di bilancio non di competenza della UGTPSL.

Fondamentalmente, le attività manutentive dell'Istituto (fatte salve quelle minime del tipo programmato mirate alla verifica, controllo della componentistica e conduzione – laddove prevista come per il termico e il condizionamento) sono del tipo "a guasto", intervenendo, quindi, alla comparsa della problematica con i conseguenti disagi per le attività d'Istituto.

Si evidenzia che il finanziamento iscritto per l'anno 2015 sul Capitolo di competenza del Bilancio d'Istituto ammontava a € 600.000,00 (notevolmente più bassa di quella indicata in sede di formazione del bilancio di previsione). Somma, questa, quasi del tutto assorbita dal citato contratto Manital (per circa 470.000,00) che ha comportato, nel mese di giugno, lo spostamento di € 250.000,00 destinato alle attività di cui al DL.vo 81/2008 (SPP) che all'inizio dell'anno era previsto in € 670.000,00, per far fronte, oltre all'attivazione delle altre attività manutentive, a parte delle emergenze che si sono manifestate durante l'esercizio 2015.

Per quanto concerne la manutenzione edile, non è stato possibile attivare un servizio dedicato, rimandando gli interventi laddove si sarebbero presentate eventuali necessità.

Le attività di manutenzione sono assolte, anche se in minima parte, dal personale OPTER della UGTPSL tra i quali, ad oggi, risultano idonei per tali attività un idraulico, due elettricisti e un serramentista.

Tutte le attività manutentive sono gestite dal sistema informatico GRIUT, sistema informatizzato, completamente realizzato dal CED dell'Istituto con la collaborazione della UGTPSL, per la gestione delle richieste di manutenzione da parte degli utenti dell'Istituto e del relativo iter fino alla loro conclusione. Il sistema (partito nel giugno 2013 e che, ad oggi, ha registrato circa 6.000 annotazioni) prevede un primo passaggio dall'SPP per stabilirne le priorità in termini di ricaduta sulla sicurezza delle persone e sulla salvaguardia del patrimonio immobiliare dell'Istituto. La restante parte della procedura è seguita dal personale CTER del

Rapporti ISTISAN 16/17

settore (8 unità). Tale procedura, ha consentito, viste le esigue risorse economiche a disposizione, di poter garantire gli interventi rilevatesi più urgenti.

L'UGTPSL, provvede, mediante la turnazione del personale, alla copertura delle attività tecniche e di segreteria nell'arco della giornata lavorativa dalle ore 7:30 alle ore 19:30, e negli orari extra lavorativi, compreso i giorni festivi, attraverso la reperibilità mediante apparati di telefonia mobile.

Il Settore provvede, inoltre, alla tenuta delle seguenti banche dati:

- Agenzia del Demanio PTIM. Fabbisogno degli interventi manutentivi D.L. 98/2011.
- MEF-BDAP monitoraggi opere pubbliche DL.vo 229/2011. Registrazione e invio e aggiornamento dati di appalti di lavori a cadenza trimestrale.
- MIBAC verifica dell'interesse culturale dei beni immobili ex art.12 DL.vo 42/2004 sugli edifici del compendio ISS.
- ISPRA (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale) – SINANET. Dichiarazione sui gas fluorati ad effetto serra ai sensi dell'art. 16 comma 1 del DPR 43/2012. Registrazione e invio dati relativi all'anno precedente, entro maggio.
- MIT-SIMOI Anagrafe opere incompiute DM 42/2013. Registrazione e aggiornamento annuale degli elenchi entro marzo di ogni anno.

DOGE

La UGTPSL provvede alla gestione di tutte le richieste che pervengono dai vari dipartimenti e/o centri dell'Istituto per l'attivazione delle procedure cosiddette "DOGE", termine con cui vengono richiamate le disposizioni impartite con Decreto della Direzione Generale circa l'acquisizione di beni, servizi e lavori che trovano copertura sui capitoli di spesa degli stessi dipartimenti/centri. Nel corso dell'anno 2015 sono state attivate 37 procedure DOGE seguite dai CTER della UGTPSL in qualità di RUP singolarmente individuati.

SPP

L'SPP coordinato dal Responsabile della Sicurezza, *ad hoc* nominato, provvede ad adottare tutte le procedure che sottendono agli obblighi in capo al Datore di Lavoro previsti dalla normativa vigente in materia di sicurezza e salute degli ambienti di lavoro, il DL.vo 81/2008. Circa le attività gestionali e procedurali necessarie al funzionamento del servizio, l'Unità ha provveduto all'acquisizione di beni e servizi, tra i quali:

- Medico Competente
- Esperto Qualificato;
- Dosimetria;
- Analisi Cliniche;
- Presidi emergenza;
- Dispositivi Protezione individuale;
- Corsi per la formazione in sicurezza del personale.

Settore Amministrativo

La UGTPSL è dotata di un Settore Amministrativo composto da 3 unità di personale che sovrintende a tutte le attività a carattere amministrativo dell'Unità, tra le quali:

- assistenza amministrativa per tutte le fasi relative alle procedure di acquisizione di beni, servizi e forniture (bandi di gare, disciplinari amministrativi, pubblicazioni, ordini, MePA, controllo amministrativo requisiti partecipanti alle gare anche su supporto informatico con abilitazione sulle piattaforme web degli enti certificatori, stipula dei contratti ecc.);
- predisposizione dei decreti della Direzione UGTPSL;

Rapporti ISTISAN 16/17

- assolvimento di quanto previsto in termini di trasparenza e pubblicità delle procedure;
- assolvimento di quanto previsto dalle vigenti normative in materia di anticorruzione;
- gestione contabile relativa ai capitoli di bilancio di competenza della UGTPSL;
- liquidazione ed emissione dei mandati relativi al pagamento dei fornitori e dei prestatori di servizi e lavori;
- gestione del protocollo interno.

Alcuni dati in sintesi

Nel corso dell'anno 2015 sono stati processati:

- 1.632 richieste sul sistema GRIUT;
- 75 procedimenti per l'acquisizione di beni, servizi e lavori;
- 75 decreti della Direzione UGTPSL;
- 182 mandati di pagamento.

A seguire i quadri sinottici relativi alle spese sostenute nell'anno 2015. La Tabella 20 riporta le spese sostenute nel 2015 per capitoli di spesa.

Tabella 20. Quadro sinottico delle spese sostenute per l'anno 2015

Voce di spesa	*Stanziamiento 2015	Impegnato	Residuo
Capitolo 137			
(Spese funzionamento UGTPSL)			
Interventi edili		34.552,78	
Manutenzione impianti		695.962,36	
Manutenzione attrezzature		38.821,71	
Manutenzione aree verdi		36.153,80	
Acquisizione beni		40.076,90	
Tasse, contributi, ecc.		4.365,36	
Totali	850.000,00	849.932,90	67,10
Capitolo 119			
(Spese Adempimenti sulla Sicurezza)			
Medico competente		70.000,00	
Esperto qualificato		24.595,20	
Analisi da laboratorio		46.865,69	
Corsi formazione		15.536,00	
Acquisto strumentazioni		48.466,32	
Forniture		16.955,40	
Interventi di sanificazione		55.632,00	
Interventi urgenti impianti		128.036,02	
Interventi urgenti edili		13.453,86	
Tasse, Contributi, ecc.		459,50	
Totali	420.000,00	419.999,99	0,01

*Inizialmente previsto in € 600.000,00 poi variato nel mese di giugno.

**Inizialmente previsto in € 670.000,00 poi variato nel mese di giugno.

PAGINA BIANCA

PARTE 3
Progetti speciali

PAGINA BIANCA

Rapporti ISTISAN 16/17

Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (*National Institutes of Health*, NIH) e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum di Intesa* firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

Malattie rare

L'accordo bilaterale fra l'Italia (ISS) e gli Stati Uniti (NIH) è stato sancito allo scopo di sviluppare e incrementare le attività di ricerca scientifica in diversi settori, incluso quello delle malattie rare.

Resoconto attività 2015

Il CNMR dell'ISS ha partecipato a tre conferenze internazionali (Roma, 2014; Budapest, 2015; Vienna, 2016) sulla tematica delle malattie rare non diagnosticate contribuendo a portare avanti le attività del network internazionale *Undiagnosed Diseases Network International* (UDNI) che ha lo scopo di venire incontro ai bisogni di pazienti non diagnosticati in tutto il

Rapporti ISTISAN 16/17

mondo. L'UDNI include, oltre USA e Italia, altre nazioni europee, Canada, Giappone, Australia.

È stato istituito il sito Internet: <http://www.udninternational.org/> nel quale vengono descritte le principali novità e attività in materia.

Attività programmata 2016

Il CNMR ha il compito di gestire il sito web del network UDNI il quale prevede, oltre a informazione e disseminazione, la condivisione tra i vari Paesi di database e strumenti che possano portare alla diagnosi di patologie rare non diagnosticate.

Oncoproteomica

Lo studio del proteoma in campioni biologici da pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo sempre più importante nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche ad alta processività ossia in *high-throughput*. Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche allo studio delle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la GMU (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori nel siero per la diagnosi precoce del cancro (sieroproteomica) e lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare (fosfoproteomica) per una terapia personalizzata. L'analisi proteomica comparativa dei campioni biologici dei pazienti oncologici rispetto a quelli di soggetti sani ha così aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità e alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici.

Le attività previste dal Programma, operativo dal 2005, hanno incluso la realizzazione di progetti di ricerca congiunti, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche e l'organizzazione congiunta di workshop ed eventi formativi.

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso:

- creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici localizzati su tutto il territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è attualmente costituita da 18 centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale maggiore di Milano);
- creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS);
- implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di know-how dai laboratori USA al nostro Paese e per effettuare alcune delle suddette analisi proteomiche sui campioni biologici raccolti.

Oltre alla creazione di tali infrastrutture, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha generato negli anni un enorme potenziale in termini di risorse umane altamente specializzate, grazie alla formazione di giovani ricercatori italiani, mediante l'assegnazione di borse di studio per il loro addestramento negli Stati Uniti e il loro futuro inserimento lavorativo (ad oggi sono state finanziate 42 borse di studio ad altrettanti candidati).

Rapporti ISTISAN 16/17

Ad oggi, in aggiunta ad una significativa produzione scientifica caratterizzata da decine di pubblicazioni su prestigiose riviste scientifiche e presentazioni a congressi internazionali, l'attuazione del Programma ha portato allo sviluppo 37 brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA (per sei dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di due imprese *spin-off* (*Ceres Nanoscience* e *Theranostics Health*) sulla base delle scoperte ottenute nell'ambito della collaborazione. Inoltre grazie alla creazione di sinergie tra ricercatori di base e investigatori clinici, il Programma ha portato all'avvio di quattro studi clinici.

Resoconto attività 2015

Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare nuove metodiche di analisi proteomica alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la *George Mason University* (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, creata *ad hoc* per le finalità del Programma, coordinati dall'ISS. La ricerca è attualmente in corso presso i laboratori della *George Mason University* (GMU) e in Italia presso le infrastrutture (*Facility*) implementate grazie al supporto del Programma stesso. I campioni biologici raccolti presso i Centri oncologici dislocati su tutto il territorio nazionale sono attualmente stoccati presso la Biobanca localizzata nell'Ospedale maggiore di Milano.

Nel 2014, nell'ambito del Programma Italia-USA di Oncoproteomica, per continuare le analisi proteomiche e portare a termine alcune importanti verifiche, i ricercatori della GMU hanno richiesto al Coordinamento dell'ISS alcuni nuovi specifici gruppi di sieri selezionati e raggruppati per tipo di tumore, stadio clinico, sesso ed età, e gruppi di sieri controllo da soggetti sani, anch'essi raggruppati per numerosità, sesso e fasce di età. I sieri selezionati sono stati quindi spediti in USA tramite corriere internazionale per effettuare le analisi applicando la metodologia delle nanoparticelle sviluppata presso i laboratori della GMU nell'ambito del Progetto di Oncoproteomica e oggetto di brevetto internazionale. Le analisi di spettrometria di massa dei sieri oncologici pre-trattati con le nanoparticelle hanno portato all'identificazione di alcune decine di potenziali marcatori di patologia (cancro della prostata e cancro della mammella) la cui validazione con altre tecnologie analitiche è attualmente in corso. Un nuovo gruppo di sieri di pazienti affetti da melanoma cutaneo e da altri tumori cutanei (emangioma) è stato anche utilizzato per la validazione in Italia di alcuni biomarcatori identificati in precedenza applicando un'altra tecnologia (TRIDENT) messa a punto nell'ambito del Programma, e mediante tecniche di immunometria *multiplex*.

L'attività del Programma di Oncoproteomica Italia-USA ha prodotto nel 2014 la pubblicazione di numerosi lavori scientifici su riviste internazionali e la messa a punto di nuove procedure diagnostiche il cui potenziale sviluppo a livello industriale è attualmente in fase di verifica.

Attività programmata 2016

L'Università statunitense (GMU) nel corso del 2016 prevede di pubblicare gli studi sul cancro della prostata e sul cancro della mammella e di completare la fase di *Discovery-Validation* per gli studi sul tumore del polmone e del colon. Nell'ambito di questi ultimi studi, il Coordinamento del Programma Italia-USA di Oncoproteomica invierà nuovi sieri da pazienti oncologici e da soggetti di controllo per effettuare le analisi di spettrometria di massa con tecnologia delle nanoparticelle in hydrogel sviluppata grazie al supporto del Programma Italia-USA di Oncoproteomica. Per facilitare queste operazioni di spedizione dei sieri, nel 2016 procederà al trasferimento della Biobanca (attualmente localizzata presso l'Ospedale maggiore

Rapporti ISTISAN 16/17

di Milano) in alcuni congelatori -80°C dell'ISS. Questo consentirà anche di estendere gli studi ad altre patologie oncologiche di cui si sta avviando la procedura di raccolta di campioni biologici. Inoltre, in collaborazione con la GMU, saranno condotti studi di *Validation* e *Verification* per il proseguimento dei progetti tuttora in corso: a tal fine il Coordinamento del Programma Italia-USA curerà la selezione e spedizione in USA di nuovi campioni da pazienti oncologici e controlli, con relative informazioni dal database clinico-anamnistico. I risultati degli studi proteomici, clinici e di sviluppo tecnologico saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche e si procederà a valutazioni sulla possibilità di copertura brevettuale internazionale dei risultati stessi, potenzialmente utili per sviluppare nuovi strumenti diagnostici o nuovi farmaci per terapie personalizzate di patologie neoplastiche. Grazie all'esperienza accumulata nelle fasi di Coordinamento del progetto Oncoproteomica Italia-USA, le procedure di raccolta e stoccaggio dei sieri saranno estese ad altre Biobanche (sieroteche), per es. presso l'Università di Verona, per la raccolta di campioni biologici da pazienti affetti da tumori differenti da quelli inizialmente inseriti nel Programma, come ad esempio linfomi cutanei, emangiomi infantili, melanoma uveale, cancro metastatico del colon, tumori cerebrali e altre patologie. Inoltre si procederà alla pubblicazione su riviste internazionali, dei lavori scientifici attualmente in fase di preparazione.

Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e *Chiron Corporation* (oggi NOVARTIS) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da *Chiron*, è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da *Chiron* e ISS con i rispettivi vaccini.

Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui si è recentemente conclusa con successo la Fase I di sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di Fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. *Chiron* ha concluso la Fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica $\Delta V2$ -Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie ad una migliorata esposizione del dominio (V3 loop) responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV.

L'accordo, che si è concluso nel 2009, ha portato alla dimostrazione che la vaccinazione con Tat associato ad Env è sicura e immunogenica, escludendo l'eventualità di interferenze fra questi antigeni. Inoltre, rispetto agli animali vaccinati con il solo $\Delta V2$ -Env si è osservata negli animali vaccinati con entrambi gli antigeni un'induzione più precoce di anticorpi anti-Env con funzione neutralizzante, suggerendo un ruolo adiuvante di Tat, in accordo con gli effetti da noi dimostrati di questa proteina sulla maturazione di cellule dendritiche, processamento dell'antigene e polarizzazione della risposta T *helper*. Per quanto concerne l'efficacia, la vaccinazione con Tat/ $\Delta V2$ -Env è risultata superiore od uguale a quella conferita dal solo Env o Tat. In particolare, la protezione è consistita o nella negatività dei parametri di infezione (viremia plasmatica e DNA provirale non misurabili, assenza di calo dei linfociti CD4), o in una riduzione statisticamente significativa dei parametri virali (viremia plasmatica e DNA provirale) rispetto ai gruppi di controllo con contenimento dell'infezione nel sito di inoculo (rilevazione

Rapporti ISTISAN 16/17

del *provirus* solo nel sito di inoculo e linfonodi regionali (Ferrantelli et al., *Vaccine*, 29: 2918–2932, 2011).

Sulla base di questi e di altri risultati un trial vaccinale terapeutico di Fase II basato sul Tat è stato completato in Italia ((T-002) (Ensoli et al PLoS ONE 2010 and Ensoli *at all Retrovirology* 2015) e uno analogo è stato completato in Sudafrica (T-003), mentre si è concluso in Italia un trial clinico preventivo di Fase I per la valutazione del vaccino basato sulla combinazione Tat/ Δ V2-Env (P-002).

Resoconto attività 2015

Fra i nuovi test *in vitro* messi a punto per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti- Tat, il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile. In particolare si è già cominciato ad utilizzarlo per valutare l'attività dei sieri di scimmie vaccinate con *Tat ed Env*, di soggetti infettati con HIV e di soggetti infettati con HIV e vaccinati con la proteina Tat.

I risultati dimostrano il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione delle proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat con ottimi risultati, in parte già pubblicati.

Attività programmata 2016

Nel 2016 verrà completata la valutazione dei sieri dei trial vaccinali terapeutici di Fase II basati sul Tat condotto in Italia (T-002) e in Sudafrica (T-003) e del trial vaccinale preventivo di Fase I basato sulla co-immunizzazione con le proteine Tat ed Env (P-002). Inoltre verranno sviluppati nuovi test per meglio valutare l'attività degli anticorpi indotti e definire le loro caratteristiche biologiche e specificità, allo scopo di identificare gli epitopi proteggenti e correlati di protezione.

Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale

Le ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata ripetutamente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo l'importanza di strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In particolare, in un recentissimo editoriale su *Blood* è stata ribadita l'importanza delle strategie di vaccinazione terapeutica con Cellule Dendritiche (*Dendritic Cells*, DC) per il trattamento dei linfomi. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si è registrato un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica, soprattutto nell'ambito dello sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), che rappresentano il frutto delle nuove conoscenze della biologia cellulare e molecolare così come della genomica funzionale, della proteomica e della farmacogenomica. Assistiamo oggi a

Rapporti ISTISAN 16/17

nuove domande, da parte sia degli istituti di ricerca (Università, CNR) sia degli IRCCS, per la realizzazione di infrastrutture in grado di fornire quei servizi funzionali allo sviluppo e al trasferimento alla clinica di nuovi farmaci personalizzati e di nuove strategie di bioterapia basate sui PMTA. In particolare, lo sviluppo pre-clinico e clinico di biofarmaci e di PMTA presenta esigenze specifiche in termini di identificazione e validazione di adeguati modelli pre-clinici e di metodologie per la valutazione degli aspetti di sicurezza e di qualità dei prodotti. Infatti, i modelli e l'esperienza sviluppati per le piccole molecole non sono applicabili in modo semplice ai PMTA.

Un "collo di bottiglia" importante in questo settore è rappresentato dalla complessità della cornice regolatoria e dei requisiti di produzione dei PMTA. Infatti, come conseguenza dell'emanazione della Direttiva 2001/20/CE e del successivo DL.vo 211/2003, la produzione dei farmaci sperimentali è soggetta alle stesse norme previste per la produzione dei farmaci immessi in commercio, che deve essere effettuata in conformità alle GMP, anche in base alla Direttiva 2003/94/CE e al DL.vo 219/2006 che ne recepisce le indicazioni. Le GMP costituiscono la linea guida che descrive gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico. Questo implica che la produzione dei farmaci sperimentali venga effettuata in laboratori a contaminazione controllata di qualità farmaceutica, con conseguente aumento dei costi di produzione e, soprattutto, da parte di personale specificamente addestrato al rispetto delle GMP. Partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento, in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il nostro gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" *FaBioCell*. Al termine di un complesso percorso di sviluppo e convalida delle metodiche di produzione e controllo qualità *FaBioCell* ha ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di "prodotti per terapia cellulare" il 22/2/2011. Il progetto è stato animato da una filosofia di promozione della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato dal direttore del Dipartimento EOMM. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche denominate IFN-DC. In esperimenti pre-clinici è stato dimostrato che le IFN-DC sono particolarmente potenti nell'avviare la risposta immunitaria specifica grazie alla loro particolare abilità nel catturare gli antigeni e nel processarli in modo da renderli visibili al sistema immunitario. È stato quindi ideato un protocollo clinico basato sulla somministrazione intratumorale delle IFN-DC in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. La morte delle cellule tumorali, indotta dal chemioterapico, è assimilabile all'apoptosi e è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche e il sistema immunitario. Le IFN-DC inoculate *in situ* acquisiscono il materiale derivato dalla morte cellulare, tra cui i corpi apoptotici e i complessi molecolari tumore-derivati, risultando così in grado di presentare peptidi antigenici nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e mediare l'attivazione della risposta cellulare T, stimolando la generazione di cellule CD8 tumore-specifiche.

Resoconto attività 2015

La *cell factory*, nel corso del 2015, ha proseguito l'attività di produzione e controllo dei farmaci cellulari utilizzati nelle sperimentazioni cliniche:

Rapporti ISTISAN 16/17

- “IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients: a phase I clinical study”, condotta in collaborazione con la Azienda Ospedaliera Sant’Andrea di Roma.
- “Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete hematologic remission (CHR) but with persistent/recurrent minimal residual disease (MRD) ≥ 60 years or not eligible for other post-CHR treatment modalities”, condotta in collaborazione l’Università “Sapienza” di Roma.

Dei pazienti affetti da linfoma indolente, arruolati nella sperimentazione clinica basata sull’impiego di IFN-DC, che hanno concluso il trattamento e sono ora in corso di follow-up, due hanno mostrato una completa remissione della malattia risultando completamente negativi alla PET. Dai pazienti trattati sono stati, inoltre, raccolti campioni di cellule e di siero, dal sangue periferico, per la verifica della capacità di stimolazione della risposta immunitaria della strategia di vaccinazione terapeutica utilizzata nella sperimentazione.

Attività programmata 2016

I trial clinici citati proseguiranno nel 2016 fino al raggiungimento del numero di pazienti previsto, rispettivamente di 20 e 8 pazienti.

Proseguirà anche la raccolta dei campioni per il monitoraggio immunologico dei pazienti trattati con IFN-DC intratumore. Lo studio verrà svolto in collaborazione con un gruppo del Centro Oncologico di Aviano.

La *cell factory* sarà, inoltre, impegnata nello sviluppo di nuovi metodi di produzione di cellule per terapie cellulari in campo oncologico, basate sempre su IFN-DC, per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma della cervice uterina e da melanoma. Le IFN-DC verranno utilizzate sia come vaccino terapeutico sia per l’espansione *ex vivo* di linfociti, antitumore specifici, da utilizzare in strategie di immunoterapia adottiva.

È prevista anche la convalida di un diverso metodo di produzione, sviluppato dall’Università di Tor Vergata, di cellule NK attivate *ex vivo* per il trattamento di pazienti affetti da leucemia mieloide acuta.

Verrà, inoltre, avviata la procedura di convalida del metodo di produzione di cellule mesenchimali che verranno utilizzate, in associazione a acido ialuronico, per la ricostituzione delle corde vocali. Questo studio, attualmente in fase preliminare, verrà avviato in collaborazione con la chirurgia plastica e la clinica otorinolaringoiatrica del Policlinico di Roma.

Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all’infrastruttura europea per la ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructures Network, ECRIN*)

Il nodo italiano dell’infrastruttura di ricerca europea *European Clinical Research Infrastructures Network* (ECRIN) è rappresentato dall’ISS su mandato del Ministero della Salute con il compito di costituire la rete di istituzioni italiane d’eccellenza nel campo della ricerca clinica e rappresenta l’unità nazionale del network europeo.

Rapporti ISTISAN 16/17

ECRIN intende operare come un sistema di facilitazione della ricerca clinica europea indipendente, che sia in grado di coprire ogni area della ricerca medica (dall'oncologia alle malattie cardio-vascolari, alla neurologia, alle malattie infettive) e di assicurare qualità e competenza essenziali alla realizzazione di studi clinici ampi, favorendo la cooperazione internazionale e il progresso delle conoscenze scientifiche.

Il supporto che ECRIN intende fornire è rivolto a sostenere l'intero studio clinico, dalla fase iniziale di progettazione, attraverso informazioni e consulenze (su metodo e disegno dello studio) alla fase di attuazione allo svolgimento di un trial clinico si articola in un set di informazioni e consulenze, forniti in fase di progettazione dello studio, e in servizi dedicati, durante la fase vera e propria di sperimentazione (e che comprendono la sottomissione alle autorità competenti e ai comitati etici, il monitoraggio dello studio, il reporting degli eventi avversi, *data management*, ecc.).

Il supporto fornito da ECRIN è rivolto a studi multinazionali e, quindi, è particolarmente importante la partecipazione dei Paesi europei.

ECRIN si è articolato in un progetto europeo FP7, *ECRIN-Preparatory Phase* (ECRIN-PPI), in cui erano rappresentati 14 Paesi (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) e in un secondo progetto FP7, conclusosi a dicembre 2015, *ECRIN-Integrating Activity*, in cui i Paesi coinvolti erano diventati 23. I Paesi partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici o con istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o reti nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'INSERM) attraverso gli *European Correspondent*, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali. Le reti nazionali sono costituite da Centri di Ricerca Clinica (*Clinical Research Centres, CRC*) e Unità di Sperimentazione Clinica (*Clinical Trial Units, CTU*), universitari e ospedalieri, organizzati in network e coordinati da istituzioni sanitarie pubbliche.

A novembre 2013, l'infrastruttura ha acquisito lo status di consorzio europeo di ricerca *European Research Infrastructures Consortium, ERIC*, e ai 5 Paesi fondatori del consorzio ECRIN-ERIC (Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e Francia) nel 2015 si sono uniti Ungheria (*Member*), Repubblica Ceca e Turchia (*Observer*).

La partecipazione italiana a ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali. La presenza di un valido sistema di facilitazione della ricerca clinica è, infatti, fondamentale per consentire la conduzione di studi clinici no-profit, altrimenti ridotti in numero e qualità dalle numerose difficoltà operative quali l'eterogeneità dei sistemi sanitari e amministrativi nei diversi stati o ancora la scarsità di fondi disponibili per la ricerca indipendente. La possibilità di supportare studi clinici di grande rilievo scientifico implica ricadute positive per il progresso del nostro Paese, per l'assistenza sanitaria (in virtù del miglioramento delle conoscenze scientifiche), e per le imprese, soprattutto quelle di piccole e medie dimensioni che, coinvolte in attività produttive in ambito sanitario, potrebbero avviare nuovi studi.

Resoconto attività 2015

Le attività del 2015 si sono svolte in diversi ambiti che riguardano la partecipazione italiana al consorzio europeo, il coinvolgimento nel progetto FP7 *ECRIN-Integrating Activity* e la realizzazione della rete italiana di *Clinical Research Center* e *Clinical Trail Unit* prevista dalla partecipazione ad ECRIN-ERIC.

Sul versante europeo, l'Italia è attiva nell'ambito degli organi di governance del consorzio europeo previsti dallo statuto: l'*Assembly of Member*, composta dai rappresentanti governativi, e

Rapporti ISTISAN 16/17

il *Network Committee*, con i rappresentanti scientifici dei Paesi Membri. Entrambi i rappresentanti per l'Italia sono dell'ISS. Tali organi hanno elaborato nel corso di teleconferenze e *face-to-face meeting*, documenti, relativi alle attività a livello europeo: il *Framework Agreement*, le *Internal Rules of Procedures* e il *Workplan and budget 2016*.

Il progetto FP7 ECRIN-*Integrating Activity* ha proseguito le sue attività tra le quali il supporto alla realizzazione dei tre studi clinici multinazionali selezionati tra le proposte presentate in occasione della call del WP7 e relativi all'area delle malattie rare.

Per quanto riguarda la rete italiana dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, è stato aggiornato il sito web (www.iss.it/itacrin/) con le attività europee e nazionali. Per individuare le strutture (CRC e CTU) idonee ad entrare a far parte della rete nazionale si è proceduto con ricerche su web, per contattarle e invitarle a compilare il questionario online predisposto dall'infrastruttura europea per la costituzione delle reti nazionali. È proseguita l'attività di site-visit volte ad approfondire la conoscenza delle competenze e dei servizi disponibili presso le strutture italiane (CIRM, IRFMN, ANMCO, ASL1 Massa) insieme a incontri in sede con alcune delle CTU contattate (YGHEA, CORESEARCH). Il 16 novembre 2015 si è tenuta una teleconferenza (TC) che ha coinvolto le strutture identificate fino a quel momento: durante la TC sono state illustrate le attività svolte, gli obiettivi raggiunti e i prossimi step che l'ISS, nel ruolo di istituzione coordinatrice, intende perseguire.

Attività programmata 2016

Per il consorzio ECRIN-ERIC, le attività di gestione e governance del consorzio si svolgeranno prevalentemente attraverso *face to face meeting* e teleconferenze mensili dell'*Assembly of Members* (rappresentanti governativi dei Paesi membri e organo di governance del consorzio europeo) e del *Network Committee* (rappresentanti scientifici dei Paesi membri) con l'elaborazione e la discussione dei documenti necessari (regolamento, accordi internazionali, contratti), reclutamento dello staff internazionale, working group dedicati a argomenti specifici.

Per la strutturazione della rete italiana, si proseguirà con la identificazione di nuovi CRC e CTU rispondenti ai requisiti previsti, con le site visit degli stessi e con la diffusione del questionario online. Si proseguirà con la consegna del *Self Assessment Sheet* (SAS) presso le strutture idonee a far parte della rete e le informazioni, raccolte attraverso questionario e SAS, verranno inserite in un database di strutture e servizi per la sperimentazione clinica che sarà gestito dall'ISS. Inoltre si procederà con la attuazione degli accordi di collaborazione per le attività richieste dalla partecipazione a ECRIN-ERIC con particolare attenzione alla loro applicazione nei progetti europei Horizon 2020. Proseguirà, quindi, il coinvolgimento dello *European Correspondent* e della rete italiana nella presentazione di progetti su trial clinici che chiedono il supporto di ECRIN-ERIC.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di Fase I

Il ruolo dell'ISS nell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di Fase I

La sperimentazione clinica di Fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro*/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente critico nello sviluppo di un nuovo farmaco.

Rapporti ISTISAN 16/17

Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo, è necessario esaminare i risultati degli studi preclinici e i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto. La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/1973), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di Fase I in Italia. Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS: "provvede all'accertamento della composizione e innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Nell'ambito del DPR 439/2001 è stata istituita la Commissione per l'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I (art. 7), la quale ha iniziato i suoi lavori nel marzo 2002 e, con il contributo fondamentale degli esperti dell'Istituto e di una segreteria tecnico scientifica e amministrativa dedicate, ha operato nel rispetto delle indicazioni della normativa stessa, dei principi di indipendenza, trasparenza e di rigore scientifico nella valutazione delle singole proposte, elementi che hanno da sempre caratterizzato gli interventi dell'Istituto. Infine, i Decreti L.vi 211/2003 e 200/2007 hanno indicato l'ISS come l'Autorità Competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I da condursi sul territorio nazionale. A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Con la Legge n. 189 dell'8 novembre 2012, si stabilisce che "le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'ISS sono trasferite all'AIFA". Di fatto, tuttavia, il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di Fase I è rimasto invariato. L'AIFA sancisce, demandando all'ISS la valutazione della documentazione presentata a supporto delle richieste di ammissibilità di una sperimentazione clinica di Fase I, le modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione di Autorità Competente, in modalità provvisoria con la Determina AIFA n. 1/2013 del 7 gennaio 2013 e definitivamente con il Decreto del Ministero della Salute 27 aprile 2015 in cui vengono indicate le "Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall'ISS all'Agenzia Italiana del Farmaco". Il Decreto Ministeriale specifica altresì, l'applicazione a tutte le sperimentazioni di Fase I, I-II e I-III, indipendentemente da quale sia la fase di sperimentazione che sarà svolta in Italia e lascia in vigore le procedure valutative già in essere presso l'Istituto che continua a fornire il parere tecnico scientifico all'Autorità Competente grazie al lavoro della Commissione supportata dalle valutazioni degli esperti ISS e dalle segreterie tecnico scientifiche e amministrative dedicate.

Importanza della sperimentazione di Fase I

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo continua a rappresentare un'importante occasione di crescita e innovazione per il Paese.

Nel settore dello sviluppo farmaceutico, tuttavia, l'Italia occupa una posizione piuttosto marginale rispetto all'Europa e a molte altre nazioni del mondo; in particolare il nostro Paese ha mostrato storicamente una certa carenza nella capacità di ricerca clinica *early phase*.

Per questa ragione, negli ultimi anni l'ISS ha avviato una serie di iniziative volte a facilitare/promuovere la sperimentazione di Fase I in Italia.

In particolare, oltre a promuovere il confronto con tutte le parti interessate (IRCCS, Industria, Accademia), l'ISS ha adottato numerose misure di carattere più prettamente pratico quali potenziamento della segreteria tecnico-scientifica e amministrativa, riorganizzazione del