

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Costruzione dell'area europea della ricerca
in biomedicina e contributo degli enti di ricerca
del Servizio Sanitario Nazionale**

A cura di

Filippo Belardelli (a), Francesca D'Alessandro (b, c),
Maria Ferrantini (a), Claudio Lombardo (b, d) e Franca Moretti (a)

(a) Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

(c) Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Telematica, Università degli Studi di Genova

(d) Focal Point International Affairs, Alleanza Contro il Cancro, Roma

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

07/27

Istituto Superiore di Sanità

Costruzione dell'area europea della ricerca in biomedicina e contributo degli enti di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale.

A cura di Filippo Belardelli, Francesca D'Alessandro, Maria Ferrantini, Claudio Lombardo e Franca Moretti
2007, iii, 84 p. Rapporti ISTISAN 07/27

La strategia di Lisbona si prefigge di rendere l'Europa la più "dinamica e competitiva economia basata sulla conoscenza" e la costruzione dello Spazio Europeo della Ricerca (SER) costituisce uno dei suoi elementi fondamentali. Il lancio del Settimo Programma Quadro, espressamente concepito per sostenere la creazione del SER, rappresenta, anche per il nostro Paese, un'opportunità unica. In questa ottica, appare evidente una esigenza di concertazione per promuovere una partecipazione attiva e propositiva alla costruzione del SER. Il convegno "La costruzione dell'area europea della ricerca in biomedicina e il contributo degli enti di ricerca del servizio sanitario nazionale: promuovere l'eccellenza e sostenere la concertazione – una priorità per il paese" che si è svolto il 25 giugno 2007 presso l'Istituto Superiore di Sanità ha avuto la finalità di stimolare un dialogo tra Ministeri ed enti di ricerca sulle metodologie da mettere in atto per consentire al Paese di partecipare in maniera adeguata alle iniziative europee.

Parole chiave: Area europea della ricerca, Infrastrutture europee, Ricerca biomedica, Servizio sanitario nazionale

Istituto Superiore di Sanità

Building the European Research Area in biomedicine and the contribution of the research institutions of the National Health Service.

Edited by Filippo Belardelli, Francesca D'Alessandro, Maria Ferrantini, Claudio Lombardo and Franca Moretti
2007, iii, 84 p. Rapporti ISTISAN 07/27 (in Italian)

The "Lisbon Strategy" aims at making the European Union the most dynamic and competitive knowledge-based economy and the building the European Research Area (ERA) represents one of its fundamental elements. The launch of the 7th framework program, specifically conceived to support the creation of ERA, is a unique opportunity, even for Italy. From this point of view the need of harmonization to promote an active and effective participation in the creation of the ERA is evident. The meeting "Building the European Research Area in biomedicine and the contribution of the research institutions of the National Health Service: to promote excellence and support harmonization – a priority for the Country", held at the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) on June 25, 2007, aimed at stimulating a dialogue between ministries and research institutions concerning the methodologies to be realized in order to allow the country to participate, in a satisfactory way, in the European initiatives.

Key words: European Research Area, European infrastructures, Biomedical research, National Health Service

Per informazioni su questo documento scrivere a: franca.moretti@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Belardelli F, D'Alessandro F, Ferrantini M, Lombardo C, Moretti F (Ed.). *Costruzione dell'area europea della ricerca in biomedicina e contributo degli enti di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. (Rapporti ISTISAN 07/27).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2007

INDICE

Premessa	iii
----------------	-----

PRIMA PARTE

Contributi del convegno “La costruzione dell’area europea della ricerca in biomedicina e il contributo degli enti di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale: promuovere l’eccellenza e sostenere la concertazione – una priorità per il Paese”

Introduzione al convegno <i>Enrico Garaci</i>	3
Programma di concertazione per l'internazionalizzazione degli IRCCS <i>Giovanni Zotta</i>	6
Settimo Programma Quadro di Ricerca e Sviluppo Tecnologico dell'Unione Europea e spunti sulle opportunità per il settore biomedico <i>Mario Ali</i>	10
La rete degli addetti scientifici <i>Francesco Saverio De Luigi, Lucilla Alagna</i>	13
Costruzione e internazionalizzazione delle reti di ricerca nazionali in oncologia: il contributo italiano e la strategia per la competitività <i>Claudio Lombardo (a, b), Francesca D'Alessandro (a, c)</i>	17
Le infrastrutture europee per le scienze della vita <i>Glauco Tocchini-Valentini</i>	23
Contributo dell'Istituto Superiore di Sanità nella costruzione dell'area europea della ricerca biomedica: esperienze, iniziative e prospettive <i>Filippo Belardelli</i>	26
La rete oncologica nazionale <i>Marco A. Pierotti</i>	33
L'Alleanza Nazionale per le Neuroscienze e la ricerca europea: analisi della ricerca nella rete IRCCS italiana e prospettive <i>Ferdinando Cornelio, Matilde Leonardi</i>	38

SECONDA PARTE

Partecipazione italiana alle infrastrutture e ai programmi di ricerca transnazionali per l'integrazione della ricerca biomedica in Europa

Contributo dell'Agenzia per la Promozione della Ricerca Europea alla realizzazione da parte dell'Italia dello Spazio Europeo della Ricerca <i>Caterina Buonocore</i>	49
--	----

Grandi Infrastrutture di ricerca europee e roadmap dello European Strategic Forum on Research Infrastructures (ESFRI) <i>Carlo Rizzuto</i>	50
Infrastruttura europea INSTRUCT (Integrated Structural Biology Infrastructure) <i>Ivano Bertini</i>	53
Infrastruttura europea EATRIS (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine) <i>Maria Ferrantini, Franca Moretti, Filippo Belardelli</i>	55
Attività svolta e futuro del Progetto ECRIN (European Clinical Research Infrastructure) <i>Nicola Fabris, Silvio Garattini</i>	59
Partecipazione di Alleanza Contro il Cancro all'infrastruttura European Bio-banking and Biomolecular resources Research Infrastructure (BBMRI) <i>Giuliano D'Agnolo, Barbara Parodi</i>	70
European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP): adozione dell'articolo 169 del Trattato dell'Unione <i>Stefano Vella</i>	79
 CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE	
<i>Filippo Belardelli, Francesca D'Alessandro, Maria Ferrantini, Claudio Lombardo, Franca Moretti</i>	83

PREMESSA

La presente pubblicazione è stata realizzata per testimoniare alla comunità scientifica e industriale italiana la volontà del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità di favorire un processo di partecipazione coordinata alla costruzione dello spazio e delle infrastrutture europee di ricerca e per contribuire al dibattito pubblico e istituzionale lanciato dal Libro Verde “ Nuove prospettive per lo Spazio europeo per la ricerca”, COM (2007), 161 def.

Preceduta da un'introduzione del professor Enrico Garaci, Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e dell'Associazione Alleanza Contro il Cancro, la Prima Parte del volume raccoglie il resoconto delle relazioni presentate in occasione del convegno “La costruzione dell'area europea della ricerca in biomedicina e il contributo degli enti di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale: promuovere l'eccellenza e sostenere la concertazione – una priorità per il Paese” che si è tenuto a Roma presso l'Istituto Superiore di Sanità, il 25 giugno 2007.

Gli autori hanno ritenuto opportuno integrare il volume con una Seconda Parte nella quale sono raccolti i primi risultati conseguiti dalla partecipazione italiana alla fase preparatoria della costruzione di alcune grandi infrastrutture di ricerca per la biomedicina e le scienze della vita, previste dalla *roadmap* dello *European Strategy Forum for Research Infrastructure* (ESFRI).

Un rapporto sulla *European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases* (EDCTP), è stato incluso nella Seconda Parte a testimoniare l'unico esempio di applicazione dell'articolo 169 del Trattato a supporto di una rete internazionale di ricerca per la costituzione della quale il nostro Paese ha fornito un contributo determinante.

Gli autori ringraziano quanti hanno voluto contribuire alla realizzazione di questo volume, auspicando che esso possa fornire lo stimolo per ulteriori approfondimenti che sostengano una partecipazione di Sistema alla costruzione dell'economia europea basata sulla conoscenza.

PRIMA PARTE

**Contributi del convegno
“La costruzione dell’area europea
della ricerca in biomedicina e il contributo degli enti di ricerca
del Servizio Sanitario Nazionale: promuovere l’eccellenza
e sostenere la concertazione – una priorità per il Paese”**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 25 giugno 2007

*in collaborazione con Ministero della Salute,
Alleanza Contro il Cancro e Agenzia per la Promozione della Ricerca in Europa*

INTRODUZIONE AL CONVEGNO

Questo convegno è stato organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dalla Direzione Generale Ricerca del Ministero della Salute (in collaborazione con Alleanza Contro il Cancro e l'Agenzia per la Promozione della Ricerca Europea) sulla base di una motivazione principale: la consapevolezza della necessità urgente di favorire la creazione di reti tematiche nazionali e di sostenere quelle già esistenti al fine di promuovere la partecipazione italiana alla costruzione dello spazio europeo della ricerca biomedica.

Ciò richiede uno sforzo strategico, maturato nell'ambito degli strumenti regionali, nazionali ed europei, mirante a sostenere la produzione e l'uso della conoscenza finalizzati al miglioramento della salute pubblica, in termini di prevenzione, diagnosi, terapia e assistenza ai pazienti.

Diverse sono le ragioni e le premesse che caratterizzano questa iniziativa.

In Italia non si è assistito ancora ad un processo sistematico di interazione e integrazione delle attività degli enti di ricerca operanti nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) finalizzato ad una loro partecipazione ad iniziative europee, soprattutto a causa della mancanza di una strategia-paese mirante a favorire l'internazionalizzazione di programmi nazionali.

Risulta oggi importante disegnare un progetto che ambisca a creare le condizioni necessarie a sviluppare in maniera sistematica l'abitudine a collaborare stabilendo interfacce formali con le istituzioni omologhe presenti in altri paesi e con i progetti europei in atto o in fase di progettazione.

È quindi urgente promuovere un processo di internazionalizzazione delle reti che verranno disegnate nell'ambito degli enti nazionali di ricerca dell'SSN, con riferimento particolare agli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), ma in una visione aperta a tutti gli interlocutori coinvolti e coinvolgibili in tale processo.

Dar voce all'Italia della ricerca biomedica significa concordare programmi di lavoro da proiettare sul territorio dell'Unione, anche con la finalità di rendere il nostro sistema-ricerca più visibile alla componente industriale e assumere una posizione di maggior incisività nei processi decisionali dell'Unione Europea (UE).

La necessità di promuovere le reti nazionali e la loro integrazione nell'area della ricerca europea è oggi sostenuta con forza a livello europeo, dove, a dispetto dell'evoluzione dell'organizzazione della ricerca, non si è assistito ad una parallela maturazione delle modalità d'intervento e di interazione delle istituzioni scientifiche e degli enti di ricerca e cura operanti in Europa e nei singoli stati membri. Infatti, nonostante le numerose iniziative, strumenti e programmi messi a punto dalla Commissione Europea, la frammentazione nella comunità scientifica afferente all'area biomedica appare ancora evidente, con conseguenze rispetto alla competizione non solo con gli Stati Uniti ma anche con nuovi stati emergenti.

In Europa, le entità governative nazionali e locali, consapevoli di una necessità di cambiamento improrogabile, hanno iniziato a riflettere a vari livelli per fornire possibili soluzioni per promuovere e accelerare il processo di costruzione dell'area europea della ricerca.

Diversi sono gli strumenti disegnati dalla Commissione Europea per favorire questo processo, tra i quali forse i più significativi per le prospettive di coordinamento sono gli ERA-Net, l'applicazione dell'articolo 169 del Trattato costitutivo dell'Unione e il processo di costruzione delle infrastrutture per la ricerca europea. In particolare, riguardo proprio alle infrastrutture per la ricerca europea, acquistano particolare importanza per i temi che si discuteranno oggi, le sei principali infrastrutture nel settore della biomedicina per le quali inizia ora la fase di costruzione:

- EATRIS (*Traslational research*);
- *European Bio-banking and Biomolecular Resources*;
- *Infrastructure for Clinical Trials and Biotherapy Facilities*;
- *Integrated Structural Biology Infrastructure*;
- *Upgrade of European Bio-Informatics Infrastructure*;
- INFRAFRONTIER.

L'ISS può svolgere un ruolo importante nel processo nazionale, che deve coinvolgere i vari attori, necessario per il consolidamento o la creazione di reti nazionali nella biomedicina e per il loro collegamento con i processi di coordinamento e integrazione europei. Ciò proprio sulla base di una serie di caratteristiche di questo istituto che sono qui riassunte:

- L'ISS è principale organo tecnico-scientifico dell'SSN, la cui missione include attività di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica e, proprio per queste caratteristiche, può e deve giocare un ruolo importante in tale processo.
- In ISS si registra la co-presenza di esperienze in differenti settori della ricerca biomedica, combinate con esperienze particolari in aspetti regolatori, etici, di formazione e di controllo.
- Esiste una forte tradizione di interazione con gli IRCCS, Università, CNR.
- L'ISS può esercitare un ruolo *super partes* nell'aggregazione dei diversi attori coinvolti nella ricerca biomedica nazionale.

La ricerca dell'ISS investe i grandi e principali temi di sanità pubblica, dal cancro alle malattie infettive, dalle malattie rare alle cellule staminali, dalle malattie cardiovascolari alle malattie neurodegenerative. Ciò lo rende partner importante per la creazione di infrastrutture per la biomedicina, che hanno caratteristiche di forte interdisciplinarietà

Evidenzio alcuni esempi in cui l'ISS, in rappresentanza dell'Italia, ha di recente partecipato ad importanti iniziative europee per il coordinamento di programmi nazionali nel campo della biomedicina.

Nel giugno 2003 il Consiglio dell'Unione Europea ha adottato la Decisione concernente la partecipazione della Comunità al programma di ricerca e sviluppo *European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases* (EDCTP) destinato a sviluppare nuovi interventi clinici per lottare contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi grazie ad un partenariato a lungo termine tra l'Europa e i paesi in via di sviluppo, realizzato da più Stati membri. Il programma EDCTP ha dato vita alla prima applicazione dell'articolo 169 del Trattato CE che permette alla Comunità di aderire a programmi di R&S (Ricerca e Sviluppo) sottoscritti congiuntamente dai singoli Stati Membri. Nell'ambito dell'EDCTP, è proprio l'ISS a rappresentare l'Italia. L'Istituto ha partecipato fin dalle fasi iniziali all'EDCTP.

L'ISS ha di recente rappresentato l'Italia nel varo dell'ERA-Net per le Malattie Rare che include varie attività tra cui: i) raccolta di informazioni per definire e sviluppare attività collaborative tra i paesi aderenti al progetto; ii) identificazione delle priorità per la ricerca sulle malattie rare da inserire nella *research policy agenda* e nei futuri programmi di ricerca a livello nazionale e internazionale.

Tale iniziativa ha recentemente portato al primo bando di ricerca internazionale sulle malattie rare, la cui *call* è stata chiusa a maggio di questo anno, e che ha visto la partecipazione coordinata dell'Italia con la Francia, Germania, Israele, Spagna e Turchia.

Grazie al finanziamento previsto dall'art 3 del DM del 21 luglio 2006 (ISS per ACC) mediante un lavoro parallelo nell'ambito del programma 2 e del programma 4, l'ISS sta contribuendo in modo importante alla creazione dei presupposti per una partecipazione autorevole dell'Italia in alcune proposte di ERA-Net (registri tumori) e nelle fasi preparatorie

delle infrastrutture europee per la biomedicina, aspetti dei quali si parlerà più in dettaglio in alcuni interventi, tra i quali quello del Dr. Belardelli.

Intendo solo anticipare che, proprio grazie ad un'interazione tra Ministero della Salute e MUR mediata dall'ISS è stato possibile garantire un'autorevole partecipazione italiana alla fase preparatoria per la creazione di 3 infrastrutture europee principali per la ricerca biomedica: EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*), ECRIN (*European Clinical Research Infrastructure Network*) e Biobanche.

È questo un processo di interazione che deve essere implementato attraverso il potenziamento sistematico della comunicazione e della cooperazione tra tutti gli attori necessari, dalle direzioni dei ministeri interessati agli enti di ricerca, dall'ISS agli IRCCS. La costruzione di un ambizioso progetto di internazionalizzazione rappresenta un'opportunità da non perdere per il nostro paese per sostenere la presenza in Europa della ricerca biomedica italiana a sostegno dello sviluppo di processi traslazionali, per attirare l'interesse dell'industria ed esportare competenze e prodotti verso paesi terzi e investire sulle nuove generazioni per dare continuità all'eccellenza scientifica italiana. E, sottolineando il significato di questo convegno di lavoro di questa iniziativa finalizzata proprio ad una discussione delle modalità di implementazione delle interazioni tra i diversi protagonisti presenti oggi in questa sala, ringrazio tutti i relatori e i moderatori e i partecipanti, augurando a tutti voi una giornata di produttivo e piacevole lavoro.

Enrico Garaci
Presidente
dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma

PROGRAMMA DI CONCERTAZIONE PER L'INTERNAZIONALIZZAZIONE DEGLI IRCCS

Giovanni Zotta

Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica, Ministero della Salute, Roma

La conoscenza si trova al centro della strategia di Lisbona per trasformare l'Unione Europea "nell'economia basata sulla conoscenza più dinamica e competitiva al mondo".

Il Settimo Programma Quadro (7PQ), approvato il 18 Dicembre 2006 dal Consiglio dell'Unione Europea, rappresenta lo strumento per il finanziamento della ricerca comunitaria per i prossimi sette anni: 1 gennaio 2007 - 31 dicembre 2013. Esso agisce in sintonia con tutte le iniziative dell'UE per raggiungere gli ambiziosi obiettivi di crescita, competitività e occupazione completandosi con il Programma Quadro per la Competitività e l'Innovazione (CIP), con programmi di istruzione e formazione, con i Fondi strutturali e Fondi di coesione per la convergenza regionale e la competitività, il tutto per contribuire alla realizzazione dello Spazio Europeo della Ricerca.

Il 7PQ si propone la realizzazione di sei grandi obiettivi:

- creazione di poli d'eccellenza europei tramite la collaborazione tra laboratori;
- avvio di iniziative tecnologiche europee;
- stimolo della creatività nella ricerca fondamentale tramite la competizione tra équipe d'eccellenza europea;
- attrazione in Europa dei migliori ricercatori;
- sviluppo di infrastrutture di ricerca di interesse europeo;
- rafforzamento del coordinamento dei programmi nazionali di ricerca.

Quattro i Programmi Specifici messi a disposizione dal 7PQ per favorire la realizzazione degli obiettivi sopra enunciati:

- Cooperazione;
- Idee;
- Persone;
- Capacità.

Un quinto asse di attività è riferito alla ricerca nucleare sviluppata in seno all'EURATOM (Comunità Europea dell'Energia Atomica).

Il tema della salute, inserito nel programma Cooperazione, di particolare interesse per gli enti di ricerca dell'SSN, ha come obiettivo principale quello di migliorare la salute dei cittadini europei e rafforzare la competitività dell'industria europea del settore biomedico.

Particolare enfasi viene data alla trasformazione di scoperte in applicazioni cliniche, sottolineando l'interesse allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici, promozione e prevenzione della salute, nuove tecnologie e strumenti diagnostici e applicazioni per lo sviluppo di sistemi sanitari sostenibili preparati ad affrontare le sfide sanitarie globali e il rischio di nuove pandemie.

La programmazione di ricerca europea offre anche l'opportunità di utilizzare alcuni strumenti del Trattato al fine di sostenere lo sviluppo delle piattaforme tecnologiche europee, come quella sui farmaci innovativi, oltre ad azioni specifiche a sostegno delle politiche sanitarie e della salute e sicurezza nell'ambiente di lavoro.

Da questa sommaria analisi degli obiettivi del 7PQ, si evince facilmente come le Istituzioni vigilate dal Ministero della Salute debbano ritrovare un evidente collegamento del loro mandato con i fini perseguiti dall'Unione nell'intento di creare le opportune sinergie tra la programmazione di ricerca locale e nazionale e gli strumenti europei a supporto della costruzione dello Spazio Europeo della Ricerca.

Sono di seguito elencati i tre grandi temi di ricerca e loro sottotemi di particolare interesse per le possibili ricadute sulla sanità pubblica.

- *Biotecnologie, strumenti generici e tecnologie mediche per la salute umana.*
 - i Ricerca *high-throughput* (ad elevate prestazioni) per catalizzare i progressi nella genomica, postgenomica e nella ricerca biomedica perfezionando la produzione, la standardizzazione, l'acquisizione e l'analisi di dati.
 - ii Individuazione, diagnosi e monitoraggio: individuazione di strategie non invasive o poco invasive.
 - iii Previsione dell'adeguatezza, della sicurezza e dell'efficacia delle terapie per sviluppare e convalidare marcatori biologici, metodi e modelli *in vitro* e *in vivo*, ivi compresa la simulazione, la farmacogenomica, le strategie selettive e di fornitura e le alternative alla sperimentazione animale.
 - iv Strategie e interventi terapeutici innovativi per studiare, consolidare e sviluppare ulteriormente terapie e tecnologie avanzate con potenziali applicazioni per numerosi disturbi e malattie, quali nuovi strumenti terapeutici per la medicina rigenerativa.
- *Traslare la ricerca per la salute umana*
 - i Integrazione di dati e processi biologici: rilevazione su ampia scala di dati, biologia dei sistemi (compresa la modellizzazione di sistemi complessi). Generazione e analisi dell'ingente quantità di dati necessari per comprendere meglio le complesse reti di regolazione di migliaia di geni e prodotti genici che controllano processi biologici fondamentali in tutti gli organismi pertinenti e a tutti i livelli di organizzazione.
 - ii Ricerca sul cervello e relative patologie, sviluppo umano e invecchiamento. Esplorazione del processo di un invecchiamento sano e del modo in cui i geni e l'ambiente interagiscono con l'attività cerebrale, sia in condizioni normali sia in presenza di patologie del cervello e patologie pertinenti connesse con l'età.
 - iii Ricerca traslazionale concernente le malattie contagiose. Lotta contro la resistenza ai farmaci, le minacce planetarie costituite dall'HIV/AIDS, compresa la coinfezione con l'epatite C, la malaria e la tubercolosi nonché epidemie potenzialmente nuove e riemergenti (ad esempio la SARS e tipi di influenza altamente patogeni).
 - iv Ricerca traslazionale nelle principali malattie: cancro, malattie cardiovascolari, diabete/obesità; malattie rare e altre malattie croniche, (comprese le malattie reumatoidi osteoartrite). Sviluppo di strategie incentrate sul paziente, dalla prevenzione alla diagnosi con particolare attenzione per e la cura, ivi compresa la ricerca clinica.
- *Ottimizzare la prestazione delle cure sanitarie per i cittadini europei*
 - i Trasferire i risultati della ricerca clinica nella pratica clinica. Creazione della base di conoscenze per il processo decisionale clinico e delle modalità di trasferimento dei risultati della ricerca clinica nella pratica clinica, con particolare attenzione alla sicurezza dei pazienti e ad un uso più adeguato dei farmaci (ivi compresi alcuni aspetti di farmacovigilanza e dei farmaci complementari e alternativi scientificamente testati) e alle specificità dei bambini, delle donne e degli anziani.

- ii Qualità, efficienza e solidarietà dei sistemi di assistenza sanitaria, ivi compresi i sistemi di assistenza sanitaria transitori. Trasformazione degli interventi concreti in decisioni gestionali, valutazione dei costi, dell'efficacia e dei benefici di vari interventi, anche per quanto riguarda la sicurezza dei pazienti, definizione delle esigenze e delle condizioni per assicurare un'adeguata offerta di risorse umane, analisi dei fattori che condizionano l'equità dell'accesso alle cure sanitarie di elevata qualità (anche per le persone svantaggiate), ivi compresa l'analisi dei cambiamenti della popolazione (ad esempio invecchiamento, mobilità e migrazione, evoluzione del lavoro).
- iii Perfezionamento della prevenzione delle malattie e uso più adeguato dei farmaci. Elaborazione di interventi efficienti in materia di sanità pubblica concernenti i determinanti generali della salute (come lo stress, i regimi alimentari, lo stile di vita o i fattori ambientali e la loro interazione con i farmaci). Individuazione di interventi efficaci in contesti sanitari diversi per perfezionare la prescrizione di medicinali e ottimizzarne l'uso da parte dei pazienti (ivi compresi gli aspetti di farmacovigilanza e di interazione dei farmaci).
- iv Uso adeguato di terapie e tecnologie sanitarie nuove. Valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine e monitoraggio dell'uso su ampia scala di nuove tecnologie mediche (ivi compresi singoli dispositivi) e terapie avanzate che garantiscano un elevato livello di protezione e beneficio per la sanità pubblica.

La sintesi dei temi di ricerca nel 7PQ, prioritari per le applicazioni biomediche, invita ad una riflessione sull'atteggiamento che gli Enti vigilati dal Ministero della Salute dovrebbero adottare per sfruttare al meglio un'opportunità che, oltre allo stimolo derivante dalla possibilità di incrementare i finanziamenti di ricerca, dovrebbe consentire di potenziare le collaborazioni in rete, favorire una migliore interazione con l'industria, partecipare con maggior efficacia alla costruzione di consorzi europei di ricerca.

Il legislatore italiano, nelle politiche di intervento che da alcuni anni sono state promosse per favorire lo sviluppo in rete degli Enti vigilati, ha fornito il supporto per sviluppare un atteggiamento di partecipazione alla programmazione europea che non riguardi esclusivamente il singolo istituto ma che derivi da una valutazione concertata e armonica che, riducendo le sovrapposizioni e gli antagonismi, possa potenziare l'effetto del sistema Paese.

I riconoscimenti tematici degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), che comprendono l'oncologia, le neuroscienze la pediatria, ecc., in associazione con l'Istituto Superiore di Sanità, nel suo ruolo di riferimento dell'SSN per specifiche tematiche ad alta complessità, così come l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, l'Istituto Superiore Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro e gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, sembrano essere adeguati a funzionare da collegamento di sistema ai principali temi di ricerca del programma salute.

Seppure tutti gli Enti sopra citati abbiano nel loro mandato la traslationalità della ricerca e tutti siano integrati nel circuito assistenziale nazionale, spesso si osserva una carenza organizzativa che penalizza il sistema nel suo complesso e le ricadute dei risultati sul SSN. Appare necessario rafforzare le politiche di coordinamento delle attività dei singoli enti con lo scopo di ridurre le sovrapposizioni, favorire la presenza a livello europeo di gruppi di ricerca italiani ben riconoscibili e integrati, potenziare il supporto amministrativo-gestionale anche in fase di progettazione con la finalità di aumentare il tasso di successo dei progetti presentati.

Il Ministero della Salute deve essere presente con il ruolo di suggeritore e promotore di iniziative a supporto di una partecipazione ragionata degli Enti vigilati attraverso l'utilizzazione dei propri strumenti sia finanziari che regolamentatori. In aggiunta, con l'apporto di tutte le Direzioni del Ministero interessate e le specifiche professionalità presenti negli IRCCS per le

Relazioni e Politiche Internazionali, è necessario stabilire rapporti continuativi con la nostra Rappresentanza a Bruxelles e concertare le iniziative con il Ministero della Ricerca predisponendo gruppi di lavoro e di pressione, sufficientemente stabili nel tempo, che rappresentino gli interessi di tutti i destinatari istituzionali.

Le reti tematiche sostenute dalla Direzione Generale Ricerca, in associazione con l'Istituto Superiore di Sanità, coprono un ruolo fondamentale in questo meccanismo di collaborazione rinnovata basata sul merito e l'organizzazione.

SETTIMO PROGRAMMA QUADRO DI RICERCA E SVILUPPO TECNOLOGICO DELL'UNIONE EUROPEA E SPUNTI SULLE OPPORTUNITÀ PER IL SETTORE BIOMEDICO

Mario Ali

*Direzione Generale per le Strategie lo Sviluppo dell'internazionalizzazione della Ricerca Scientifica e
Tecnologica, Ministero dell'Università e della Ricerca, Roma*

Il tema che mi è stato assegnato oggi, data la mia responsabilità, riguarda il settimo Programma Quadro (7PQ) di attività comunitarie di ricerca, sviluppo tecnologico e dimostrazione, che copre il periodo 2007-2013. Vorrei però premettere che aprirò il mio intervento andando un po' oltre, inserendomi nei contesti più generali che sono la Strategia di Lisbona e lo Spazio europeo della ricerca.

Il Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR) è pienamente consapevole del ruolo del rilancio della Strategia di Lisbona, e condividiamo, sostenendolo, il concetto prioritario sancito in questa Strategia che guarda alle competenze come elemento propulsivo della competitività e della globalizzazione. Io provengo da una vecchia scuola di pensiero che sosteneva la tesi che la globalizzazione o mondializzazione, che dir si voglia, non doveva riguardare il solo scambio di merci e di materiali, le borse e i mercati, ma anzi doveva indirizzare la propria attenzione verso la crescita della qualità dell'individuo attraverso il miglioramento delle conoscenze e delle competenze, che costituiscono il capitale immateriale, che ormai in tutto il mondo viene definito come "la nuova vera ricchezza delle nazioni".

Se ci voltiamo e guardiamo al nostro passato, non troppo remoto, ci accorgeremo che fino a pochi anni fa la spesa in ricerca e sviluppo si aggirava intorno all'1,5% del PIL, che l'OCSE, in una sua valutazione del sistema ricerca nazionale, collocò il nostro Paese tra i primi quattro Paesi più industrializzati in Europa. Oggi siamo passati a poco più dell'1,1%. Sono però fortemente convinto che come sistema paese abbiamo tutte le carte in regola per risalire la china, ci stiamo impegnando attivamente per partecipare alla sfida della globalizzazione e, quindi, alla redistribuzione di questa ricchezza immateriale.

Il Programma Quadro di ricerca e sviluppo che il MUR ha ufficialmente lanciato il 29 gennaio scorso presso l'Accademia Nazionale dei Lincei, alla presenza del Commissario Potočnik e dei Ministri Mussi e Bonino, rappresenta un elemento chiave per il rilancio della Strategia di Lisbona. In esso sono contenuti tre punti fondamentali:

- le specificità tematiche nelle quali il nostro sistema ricerca è fortemente coinvolto. Il settore biomedico ne è un esempio rilevante;
- il budget di oltre 53 miliardi di Euro. Budget da non sottovalutare nel contesto del nostro sistema di ricerca;
- il tempo medio lungo di 7 anni che permetterà al mondo della ricerca di organizzarsi sui temi di ricerca prioritari.

Tre opportunità importanti che richiedono un'organizzazione, da parte del mondo della ricerca e le Istituzioni, per cogliere tutte le positività in esse contenute.

Ricordo a tutti noi che il rilancio della Strategia di Lisbona è finalizzato al conseguimento di obiettivi chiari e ben definiti, tra i quali il raggiungimento in Europa, entro il 2010 del 3% del PIL in Ricerca, per il nostro Paese è il 2,5%. Un obiettivo quasi impossibile per noi, ma a cui

dobbiamo tendere. Stiamo riprendendo la nostra marcia verso il miglioramento, di questo indicatore, consapevoli che da oggi deve riprendere la nostra marcia verso il miglioramento per guardare con maggiore serenità verso il futuro, e tornare ad essere, com'è stata sempre la nostra tradizione, un Paese di testa e non un Paese di inseguitori.

Nell'ambito del rilancio della Strategia di Lisbona a cui ho accennato, l'Italia, come tutti gli Stati membri, ha presentato alla Commissione europea, nell'ottobre 2005, il proprio Piano Nazionale di Riforma. Nell'ottobre 2006 è stato predisposto il primo Rapporto annuale sullo stato di attuazione del medesimo Piano.

Tra i provvedimenti già avviati da qualche anno, con il Piano nazionale della Ricerca 2005-2007, si è dato risalto, tra l'altro, ai Distretti tecnologici, esempio di come l'iniziativa comune del Ministero e delle Regioni possa permettere la "clusterizzazione", coinvolgendo enti di ricerca, università, aziende e operatori finanziari. Realtà, i Distretti tecnologici, che stanno suscitando notevole interesse non solo a livello europeo ma anche in Paesi terzi. Nel campo biomedico, come è a voi noto, ve ne sono più d'uno: in Lombardia (biotecnologie), in Friuli-Venezia Giulia (biomedicina molecolare), Sardegna (biomedicina e tecnologie per la salute) con stanziamenti per diversi milioni di euro.

Il Piano nazionale della Ricerca aveva anche previsto i 12 grandi programmi strategici. 2 di essi riguardano tematiche come la "Salute dell'uomo" e le "Nuove applicazioni dell'industria biomedicale". Considerando un terzo programma correlato, il "Rilancio dell'industria farmaceutica", sono così in corso di ammissione al finanziamento una serie di progetti per diverse decine di milioni di euro.

Nel Rapporto 2006 sullo stato di attuazione sono stati anche indicati nuovi provvedimenti, in particolare quelli previsti dalla Legge finanziaria 2007 che certamente avranno ricadute importanti per un settore prioritario come la ricerca biomedica. Mi riferisco, tra l'altro, alla creazione, presso il Ministero dell'Università e della Ricerca, del fondo FIRST, dotato di 960 milioni di euro per il prossimo triennio. Agli incentivi fiscali per le spese di ricerca sostenute dalle imprese. Al piano straordinario di assunzione dei ricercatori. Alla creazione dell'Agenzia nazionale di valutazione dell'Università e della Ricerca (l'ANVUR).

Voglio poi sottolineare come il rilancio della Strategia di Lisbona, tra le altre cose, abbia catalizzato un processo virtuoso del coordinamento a livello nazionale, di accrescimento del dialogo e dell'interazione tra le varie Amministrazioni. Si è creato un notevole dinamismo che sta riguardando anche alcuni aspetti specifici legati ai programmi europei di ricerca. Mi riferisco in particolare a quelle novità previste dal 7PQ, quali le Iniziative Tecnologiche Congiunte (*Joint Technological Initiatives*, JTI) e gli art. 169, che rivestono certamente un ruolo di straordinaria importanza per l'avanzamento della conoscenza e della competitività in alcuni settori strategici per l'Europa.

Per evitare la consueta frammentazione su temi così rilevanti, dietro mia proposta, e con l'approvazione di tutte le Amministrazioni interessate presenti al Comitato tecnico permanente del Comitato Interministeriale per gli Affari Comunitari Europei, abbiamo deciso di costituire dei tavoli istituzionali di concertazione in questa fase delicata in cui le prime proposte di regolamento per le JTI sono state presentate in Consiglio Competitività. Mi riferisco ai settori dei sistemi computerizzati integrati (ARTEMIS) e, di grande interesse per questa platea, dei medicinali innovativi (IMI). Altre proposte di JTI, sulle nanotecnologie (ENIAC), sulla mobilità sostenibile (CLEAN SKY) e sull'idrogeno e celle a combustibile (HY-CO) seguiranno, al Consiglio Competitività che si tiene oggi stesso e successivamente, come anche per gli art. 169.

Dei tavoli di concertazione, dicevo, che riuniranno attori rappresentativi dei Ministeri e delle Regioni, della comunità scientifica e dell'Industria, con l'obiettivo di preparare documenti di programmazione, Piani nazionali che permettano di conoscere il reale interesse di tutto il

sistema Paese per queste iniziative, nonché gli strumenti e le risorse per potervi partecipare in maniera coesa.

A tale proposito, vi annuncio che fra pochi giorni sarà indetto il primo tavolo di concertazione sulla JTI relativa alle medicine innovative, IMI, che, come dicevo è di particolare interesse per molti di voi. IMI è un'iniziativa congiunta che prevede 1 miliardo di euro di contributo comunitario, a valere sul tema "Salute" del Programma "Cooperazione", che andrà esclusivamente a beneficio di istituzioni del mondo accademico e della ricerca, associazioni dei pazienti e PMI. Al miliardo di fondi comunitari, si aggiungerà un altro miliardo di apporto in kind da parte delle industrie farmaceutiche che autofinanziano così la propria partecipazione all'iniziativa.

Questa esigenza di concertazione che in numerosi Paesi è certamente la prassi ma che in Italia è piuttosto l'eccezione, ci deve portare sulla buona strada per cambiare un paradigma che sembra quasi ineluttabile: l'Europa non deve più solo essere per noi un motore, un modello da seguire, oserei dire, nel più delle volte, da rincorrere. Dobbiamo anche sviluppare in maniera incisiva la nostra capacità di proporre e di far accettare le nostre idee, coniugando interesse locale, nazionale e comunitario.

Per poter passare dalla politica di inseguimento ad una politica propositiva, dobbiamo abituarci a pensare ad un futuro più a medio-lungo termine, adottando la lungimiranza di tanti altri Stati membri. Pensando, ad esempio, a quali delle 31 piattaforme tecnologiche europee che interessano l'Italia potranno in futuro diventare JTI per sviluppare programmi di ricerca e innovazione di vasta portata che ci permettano di affrontare sfide globali. O di quali ERA-Net potranno diventare art. 169, condividendo così programmi nazionali di ricerca con il contributo economico della Comunità. In questo contesto, il settore biomedico italiano ha tutte le carte in regola per svolgere un ruolo di primo piano.

Mi sono permesso, e vi ringrazio di avermi offerto l'opportunità di farlo, di esporre alcune riflessioni di carattere generale ad alta voce. Ovviamente in modo del tutto superficiale ma che servono a richiamare la nostra attenzione su alcune certezze. Abbiamo di fronte a noi un appuntamento importante, in alcuni contesti, forse esagerando, l'ho definito "l'appuntamento della vita del sistema ricerca in Italia", ossia la nostra capacità di partecipare significativamente in maniera qualitativa e quantitativa ai programmi europei e in particolare al 7PQ. Se sapremo organizzarci in tempo, se ognuno di noi nell'ambito delle proprie responsabilità saprà cogliere questo momento in modo positivo, sono certo che riusciremo a superare questo momento in modo positivo, sono certo che riusciremo riposizionarci su un binario non morto ma su quello che guarda allo sviluppo e alla crescita e quindi al futuro.

La mia Direzione e io stesso in prima persona siamo a disposizione per fare da catalizzatore a queste iniziative.

LA RETE DEGLI ADDETTI SCIENTIFICI

Francesco Saverio De Luigi, Lucilla Alagna

Direzione Generale Promozione Cooperazione Culturale, Ministero degli Affari Esteri, Roma

La competitività dipende in misura determinante dalla capacità di un Sistema di investire in Ricerca e Sviluppo Tecnologico (R&ST), formazione e educazione lungo tutto l'arco della vita. Il processo d'innovazione, che consente di competere a livello globale, è legato a questi parametri è un fattore fondamentale per lo sviluppo socio-economico duraturo e sostenibile.

L'Europa ha un'intensità di ricerca e sviluppo che, nei confronti dei grandi competitori, quali Giappone e Stati Uniti, e ultimamente anche della Cina, soffre dell'enorme problema della frammentazione e della duplicazione delle attività di ricerca che non consentono di concentrare gli sforzi per pervenire con maggior rapidità a risultati sfruttabili. In Europa la crescita degli investimenti in R&ST come percentuale del PIL, è scesa notevolmente dall'anno 2000, con un solo incremento dello 0,2% tra il 2002 e il 2003 e, secondo i dati comparabili più recenti, dedica una quota considerevolmente minore dei suoi investimenti in R&ST (1,93% del PIL), rispetto al 2,59% degli Stati Uniti e il 3,15% del Giappone. Gli Stati Uniti, i maggiori produttori di tecnologia, in un recente rapporto commissionato dal Congresso hanno messo in luce come la globalizzazione possa avere un effetto negativo anche sulla più grande potenza economico-industriale del pianeta poiché basso salario e buona competenza tecnica sono "a click di mouse". Dal rapporto emerge in maniera univoca come, da un forte investimento governativo nella ricerca scientifica e tecnologica di base, si possano creare, anche in un arco temporale sempre più ristretto, aree di mercato con valori che si misurano in miliardi di dollari l'anno e si attribuisce all'innovazione tecnologica la crescita dell'85% del PIL. Gli Stati Uniti si preparano pertanto ad aumentare il bilancio federale per la ricerca di base del 7% l'anno per un periodo di dieci anni, pervenendo nel 2010 ad un incremento del 50% della ricerca governativa. Seppure la Cina avesse nel 2003 un'intensità di ricerca pari al 1,31% del PIL, tra il 1997 e il 2002 è cresciuta annualmente di circa il 10%. Se questo trend si dovesse confermare, nel 2010, Cina ed Europa investiranno la stessa quota del 2,2% sul PIL per attività di R&ST. La preoccupazione che, oltre ai competitori quali Stati Uniti e Giappone, si inserisca nell'alta tecnologia anche un terzo attore attualmente sotto osservazione da parte delle nostre economie solo per i settori a bassa tecnologia, ha destato enorme preoccupazione nei *policy maker* europei suggerendo una riflessione approfondita sulle politiche da mettere in atto per contrastare questo fenomeno.

Contrariamente agli obiettivi auspicati dal Consiglio Europeo di Lisbona che fissava al 3% l'impegno del PIL europeo entro il 2010, l'impressione è che l'Europa non riesca a sostenere l'onda d'urto delle grandi potenze tecnologiche ed è pertanto necessario porre in essere con maggior vigore e continuità, anche a livello nazionale, un processo di cambiamento basato su strumenti di cooperazione per rispondere alle esigenze di dare maggior competitività all'industria europea fornendo nel contempo le misure necessarie a promuovere il capitale umano, una maggiore interazione ricerca-industria e la produzione di conoscenza.

La posizione italiana, nel contesto europeo e internazionale in genere, è di particolare gravità e invita a fare alcune riflessioni per comprendere meglio quale potrebbe essere una strategia di sistema che possa fornire maggiori possibilità di rilancio alla nostra economia al fine di arginare l'ormai evidente declino della ricerca industriale, favorire la nascita d'impresе innovative stimolando nel contempo la competitività delle piccole e medie aziende esistenti che storicamente risultano più vulnerabili in un mercato dove l'innovazione è la condizione necessaria a garantire la loro sopravvivenza.

In questo scenario al Ministero degli Affari Esteri è apparso opportuno accettare l'invito a partecipare a questa conferenza che segna un punto di partenza importante per il possibile rilancio di un rinnovato impegno di collaborazione interministeriale a supporto dello sforzo che il Ministero della Salute ha deciso di intraprendere per sostenere la costruzione e l'internazionalizzazione delle reti nazionali di biomedicina.

Il Ministero degli Affari Esteri, consapevole del profondo processo di cambiamento in atto nella costruzione di interventi che favoriscono una migliore partecipazione italiana alla programmazione di ricerca europea e internazionale in genere, ritiene necessario ripensare anche ad alcuni aspetti della collaborazione bilaterale, settore per il quale la Rete degli Addetti Scientifici potrebbe fornire un contributo maggiormente produttivo se rientrasse in un piano globale d'intervento che si riferisca a strategie di internazionalizzazione definite a livello interministeriale che mirate a concentrare parte degli sforzi organizzativi e finanziari.

Ruolo degli addetti e degli esperti scientifici

La cooperazione internazionale nell'ambito della ricerca scientifica e dell'innovazione tecnologica, in quanto strumento fondamentale di affermazione nei settori più avanzati della scienza e dell'industria con ricadute sull'economia e sull'occupazione, è componente strategica della politica estera del nostro Paese.

Il Ministero degli Affari Esteri - Direzione Generale per la Promozione e la Cooperazione Culturale svolge un ruolo istituzionale di coordinamento e di promozione delle iniziative dei diversi soggetti attivi nella cooperazione internazionale nel settore della ricerca scientifica e della tecnologia. Tra questi si ricordano:

- il Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR) e gli altri Ministeri;
- le Università;
- le maggiori istituzioni scientifiche nazionali (ASI, CNR, ENEA, INFN, INFM, INGV, ISS);
- le associazioni di imprese.

Al fine di dare impulso alla cooperazione scientifica e tecnologica internazionale e intensificare le relazioni tra ambienti scientifici italiani e quelli di altri Paesi, il Ministero degli Affari Esteri si avvale di una rete di Addetti (ai sensi del DPR 18/1967), e di Esperti (ai sensi della Legge 401/1990) scientifici e tecnologici che attualmente consta di 26 unità, provenienti per la maggior parte da Enti di ricerca e da Università italiane, che operano presso 22 sedi estere.

La rete, anche se inferiore numericamente rispetto a quella di altri Paesi che hanno potenzialità scientifiche e tecnologiche simili a quella italiana, svolge un ruolo significativo per la valorizzazione dei settori di eccellenza della ricerca scientifica e tecnologica, e per l'affermazione delle imprese italiane che operano in settori di tecnologia avanzata.

Il Settimo Programma Quadro (7PQ) ci pone davanti a sfide che decideranno una parte notevole del rilancio dell'impresa europea ad alta tecnologia: un piano d'intervento coordinato che miri a promuovere il "meglio" è la base sulla quale affrontare la sfida europea dove "non c'è spazio per l'improvvisazione o per la mediocrità".

La situazione di difficoltà nella quale si trova l'Italia nel settore R&ST, potrà essere recuperata solo grazie a politiche di cooperazione scientifica che sempre più integrino i programmi nazionali con quelli europei proprio in virtù del fatto che la ricerca europea in realtà si realizzerà in futuro soprattutto attraverso i molteplici programmi e iniziative che attingono a fondi pubblici nazionali e finanziamenti privati. È facile ad esempio immaginare quale ruolo potrebbe giocare un'Ambasciata bilaterale nella fase di preparazione di alleanze strategiche

destinate alla costruzione di una rete ERA-Net. La realizzazione di reti europee che ambiscano a trasferire in Europa le capacità dei nostri ricercatori, trascinando le nostre aziende in un processo di riconversione legato all'innovazione tecnologica, è quindi un impegno di tutte le pubbliche amministrazioni con competenze e ruoli nel settore R&ST per creare quelle sinergie necessarie a dare il necessario supporto all'eccellenza del nostro Paese: da questo processo il Ministero degli Affari Esteri non può restare escluso ed emerge in maniera evidente come, anche l'impegno multilaterale, dovrebbe essere maggiormente influenzato da una sinergia tra addetti scientifici e gruppi di eccellenza nazionali (ministeri, enti di ricerca e aziende) più propensi al processo di innovazione e impegnati nel processo di internazionalizzazione di attività di Formazione, Ricerca e Sviluppo.

Anche per la fase preparatoria di grandi progetti europei, che in alcuni casi può durare anche due anni durante i quali le parti si conoscono, mettono a punto il loro programma di intervento, attendono o stimolano l'apertura di un bando europeo e preparano la rete di eccellenza che supporterà l'iniziativa scientifica, è ormai dimostrato il ruolo che può giocare il supporto fornito dalla Rete degli Addetti Scientifici che, nell'ambito dei programmi di cooperazione bilaterale possono accompagnare questa fase evitando che buone idee vanno perdute per mancanza di un sostegno istituzionale iniziale.

La Direzione Generale Promozione Cooperazione Culturale del Ministero degli Affari Esteri, analizzando le relazioni semestrali e annuali degli Addetti Scientifici, ha acquisito la consapevolezza di un processo di cambiamento spontaneo in atto che porterà a modificare, anche formalmente, il mandato che in futuro verrà assegnato agli Addetti Scientifici e di conseguenza anche le caratteristiche stesse delle quali dovranno essere in possesso i futuri candidati.

Tra i compiti che dovrebbero essere assegnati alla rete si evidenzia quanto segue:

- la realizzazione di reti europee di ricerca in settori d'eccellenza del nostro Paese;
- l'inserimento di gruppi di ricerca e aziende italiane in reti di ricerca nate per iniziativa del Paese di accreditamento;
- stimolare la partecipazione a reti di formazione o infrastrutture di ricerca;
- la definizione di interventi di respiro europeo nell'ambito della programmazione annuale bilaterale seguendo la positiva esperienza delle Ambasciate in Belgio, Francia, Germania e Regno Unito;
- il potenziamento del dialogo tra Addetti Scientifici anche attraverso incontri informali nelle diverse sedi di accreditamento per favorire la costruzione di iniziative multilaterali nate dal coordinamento tra attività bilaterali;
- l'integrazione di temi del Programma Quadro di ricerca dell'Unione Europea in fase di preparazione di Protocolli Bilaterali.

Per gli Addetti Scientifici operanti presso Organizzazioni Internazionali si rende necessario uno sforzo maggiore per tenere informati i colleghi delle attività in corso, compresa la distribuzione di dati statistici ed economici o l'attivazione di iniziative di ampio respiro nel settore di competenza alle quali organismi italiani potrebbero essere interessati a partecipare.

In questo processo di rinnovamento che è sentito e vissuto, seppur con modalità attuative differenti, anche negli altri Paesi non solo europei, è evidente che gli uffici degli Addetti Scientifici devono trovare una loro collocazione poiché parte integrante del sistema ricerca italiano e nodo importante del sistema stesso per la sua funzione di riferimento all'estero.

I nuovi strumenti che accompagnano l'attuale programma di ricerca dell'Unione mettono in risalto il ruolo fondamentale che viene assegnato al sistema organizzativo del Paese a supporto dei migliori ricercatori siano essi operanti in realtà di ricerca pubbliche che private e l'Ufficio V è consapevole che il processo di collegamento che deve svolgere l'Addetto Scientifico, e il maggior sforzo richiesto, non si può comunque realizzare al meglio se non sono individuati

opportuni strumenti di collegamento ai grandi piani di intervento che il Paese decide di adottare. È pertanto auspicabile che possa essere definito un meccanismo stabile di concertazione con le entità alle quali compete la programmazione delle attività di ricerca nazionale e i Ministeri maggiormente coinvolti nel processo di internazionalizzazione istituzionale quali il MUR e il Ministero degli Affari Esteri.

Il programma che oggi il Ministero della Salute presenta dovrà pertanto essere oggetto di discussione con il Ministero degli Affari Esteri per trovare gli adeguati strumenti di cooperazione a supporto di un armonioso sviluppo delle attività garantendo il pieno appoggio delle nostre Ambasciate bilaterali nelle fasi di preparazione e attuazione degli interventi.

In particolare per quanto attiene all'area Europa si dovrebbero definire strategie di ampio respiro che potrebbero favorire un collegamento tra le attività dei vari Uffici dei Paesi UE, Nuovi Stati Indipendenti (NSI), Centro ed Est Europa al fine di definire piani strategici concordati a livello multilaterale per fornire ai nostri ricercatori e alle nostre reti un supporto concordato che possa affiancare alle competenze scientifiche un impegno di "Sistema".

È interessante notare come il beneficio che potrebbe conseguire da una collaborazione "istituzionalizzata" e multilaterale tra gli addetti scientifici e i Piani nazionali, consentirebbe di sfruttare le competenze specifiche di ciascuno di loro a beneficio del sistema ed è auspicabile che l'istituzionalizzazione di tale interazione contribuirebbe al parziale passaggio della Rete degli Addetti Scientifici dalla configurazione attuale a "stella" ad una modalità di relazione ad anello dove tutti i nodi della rete sono tra di loro realmente collegati per interagire costantemente.

COSTRUZIONE E INTERNAZIONALIZZAZIONE DELLE RETI DI RICERCA NAZIONALI IN ONCOLOGIA: IL CONTRIBUTO ITALIANO E LA STRATEGIA PER LA COMPETITIVITÀ

Claudio Lombardo (a, b), Francesca D'Alessandro (a, c)

(a) *Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova*

(b) *Focal Point International Affairs, Alleanza Contro il Cancro, Roma*

(c) *Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Telematica, Università degli Studi di Genova, Genova*

L'idea di uno Spazio Europeo della Ricerca è emersa in occasione del Consiglio Europeo di Lisbona nel 2000 nella consapevolezza che in Europa fosse necessario sostenere un impegno particolare inteso a promuovere uno sviluppo concertato delle attività di ricerca. Tale impegno, confermato negli anni successivi dai Consigli Europei di Stoccolma e Barcellona, mira a mettere in atto un'azione concertata per realizzare concretamente una zona senza frontiere per la ricerca, nell'intento di utilizzare al meglio le risorse e le infrastrutture scientifiche, potenziando la capacità di generare conoscenza a supporto dell'occupazione e della competitività dell'industria ad alta tecnologia. L'impegno europeo, oltre a considerare la necessità di investire maggiormente in ricerca e potenziare il capitale umano, è rivolto anche al rafforzamento del sistema di reti e infrastrutture di ricerca, che difficilmente, a causa degli elevati costi di realizzazione, potrebbero essere sostenute dai singoli Stati Membri.

L'Italia e la nascita di alcune grandi reti nazionali e infrastrutture Europee per la ricerca

Il primo esempio di attività di ricerca e grande infrastruttura comune europea risale all'istituzione del Consiglio (Centro) Europeo per la Ricerca Nucleare, CERN, nel 1954, resa possibile dall'intuizione e dall'impegno dello scienziato Ugo Amaldi che fu anche il promotore della nascita in Italia dell'Istituto Nazionale per la Fisica della Materia e successivamente della *European Space Agency* (ESA).

Sempre per intuizione e volontà italiana nasce nel 1986 il Sincrotrone di Trieste, ma è solo nel 1994 che il prof. Antonio Ruberti, Commissario Europeo alla Ricerca, riunisce un gruppo di esperti con il compito di identificare specifiche aree di ricerca comune e nel contempo segnalare altri interventi ritenuti necessari per favorire lo sviluppo delle attività di ricerca. Al 1994 risale l'idea di concentrare maggiori sforzi per potenziare le già esistenti infrastrutture di ricerca di grande interesse europeo e realizzare ex-novo quelle ritenute necessarie. Tale impegno si concretizza in parte nei Programmi Quadro di ricerca europei ma solo nel 2002, per dar seguito alle indicazioni del Consiglio Europeo di Stoccolma, viene costituito lo *European Strategy Forum on Research Infrastructures* (ESFRI), composto dai rappresentanti dei Paesi Membri e della Commissione Europea con lo scopo di individuare una strategia coerente sulle infrastrutture di ricerca europee e facilitare iniziative multilaterali che portino ad un migliore utilizzo e sviluppo delle stesse. Nel marzo 2005, il Forum ESFRI ha presentato la lista di opportunità (1), successivamente confermata nel Rapporto Europeo omonimo del 2006 (2). Tale

documento prevede la realizzazione o il rafforzamento di 35 infrastrutture europee delle quali 6 sono riferite alla biomedicina e scienze della vita. Il tempo necessario a realizzare il programma della roadmap è stato stimato in un arco di tempo di 10-20 anni ed è pertanto necessario prevedere, anche a livello nazionale, la messa a punto di una strategia che consenta, nel lungo termine, di adottare interventi a sostegno del programma europeo e di una coerente e continuativa partecipazione italiana ad ESFRI, la cui presidenza è stata recentemente assegnata al professor Carlo Rizzuto. Per quanto attiene alle reti e infrastrutture di ricerca d'interesse oncologico, è fondamentale il ruolo svolto dall'Italia nel lancio del network europeo dei *Comprehensive Cancer Centres*, l'*Organisation of the European Cancer Institutes* (OECI), alla cui nascita nel 1979 ha contribuito in maniera determinante il professor Umberto Veronesi. L'OECI, grazie al contributo dell'Ambasciata d'Italia a Bruxelles, nel 2004 si è trasformato in Gruppo Europeo di Interesse Economico con sede a Bruxelles. Nel maggio 2008, in occasione dell'Assemblea Generale dell'OECI, la presidenza del Gruppo sarà assegnata al dottor Marco Pierotti, Direttore Scientifico dell'INT (Istituto Nazionale Tumori) di Milano e segretario scientifico di Alleanza Contro il Cancro. È evidente il ruolo che potrà essere svolto dall'Italia e dall'OECI nell'ambito del possibile lancio di una *European Cancer Initiative* ipotizzata da EUROCAN+PLUS, lo studio di fattibilità finanziato dalla Direzione Generale Ricerca UE con l'intento di identificare possibili strategie per il coordinamento della ricerca europea in oncologia. È proprio da questo studio che emerge in maniera evidente il forte collegamento tra le reti di ricerca e la realizzazione di grandi infrastrutture europee. Nella Figura 1 è brevemente riassunto il contributo italiano alla nascita di alcune reti e infrastrutture di grande interesse europeo.

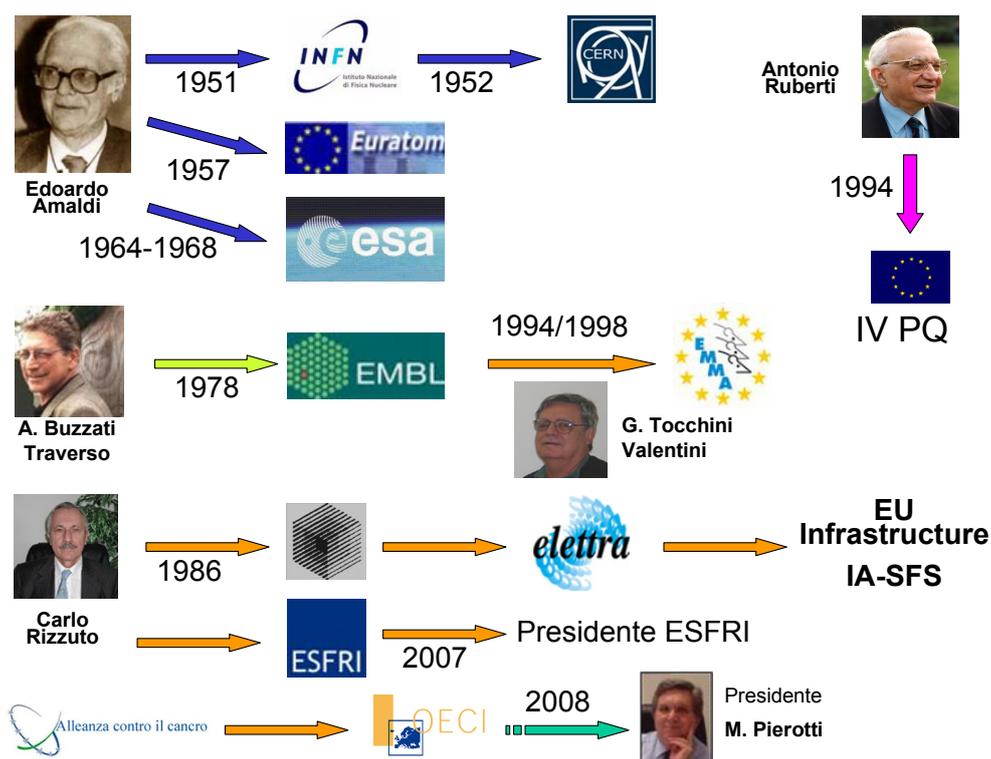


Figura 1. Contributo italiano alla nascita di alcune reti e infrastrutture di grande interesse europeo

Costruire garantendo sostenibilità e continuità

In ambito nazionale ed europeo è stato dato grande stimolo al lancio di molteplici iniziative che potessero contribuire alla costruzione di un'area europea della ricerca. Consorzi di ricerca, network di eccellenza, infrastrutture di ricerca, reti tematiche, *facilities*, *joint technologies initiatives*, *European platforms*, ecc., sono solo alcuni esempi delle molteplici formule organizzative scaturite dallo stimolo che la comunità scientifica e industriale ha recepito e cercato di mettere concretamente in atto dando vita in alcuni casi ad iniziative che si sviluppano senza una programmazione coordinata a livello europeo che ne massimizzi i risultati riducendone i costi ed evitando inutili dispersioni di risorse umane ed economiche.

Un'attenta considerazione della situazione in cui versa il sistema innovazione europeo, come recentemente evidenziato dall'OCSE (3), mostra come le istituzioni non economiche, compresi gli enti governativi, che apparentemente non sembrerebbero esposti al rapido cambiamento della richiesta del mercato globale per la loro sopravvivenza, non abbiano messo in atto i necessari meccanismi di flessibilità e adattamento agendo tipicamente secondo un razionale diverso dalle imprese e passando troppo lentamente a nuovi sistemi di *governance*. È, infatti, fortemente legato a problemi di *governance* la debolezza del sistema ricerca-impresa che in Europa, ma particolarmente in Italia, non è in grado di sostenere lo sviluppo di prodotti ad alta tecnologia. Questa crisi di *governance* (Figura 2) ritarda quell'adattamento necessario a sostenere la costruzione di un'economia basata sulla conoscenza dove le infrastrutture di ricerca risulteranno determinanti per consentire la trasformazione dell'industria europea anche a sostegno dell'occupazione. Le reti di ricerca e le infrastrutture devono essere considerate al pari di un prodotto e per poter essere concorrenziali sul mercato della produzione di conoscenza devono essere innovative: tale requisito richiede investimenti spesso a rischio, tipici del privato e non del pubblico. La questione che il Paese si deve porre è come cercare di conciliare un atteggiamento tipicamente privato in un settore dove gli investimenti sono essenzialmente pubblici. L'unica soluzione è affrontare la crisi di sistema introducendo politiche di innovazione anche nei processi di *governance* che in genere poco si adattano al cambiamento che la globalizzazione dei mercati ci impone, pena la sopravvivenza.

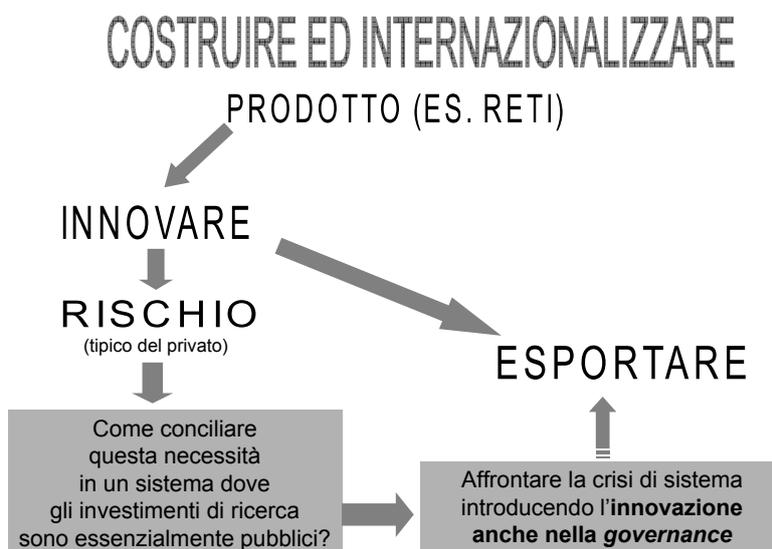


Figura 2. Circuito dell'internazionalizzazione

Realizzare le ambizioni socio-economiche e ambientali dell'UE e le aspettative dei suoi cittadini

All'approssimarsi del riesame del primo ciclo triennale della Strategia di Lisbona per la crescita e l'occupazione e dell'avvio del secondo ciclo nel 2008, la Commissione ha ritenuto necessario valutare i progressi realizzati e discutere degli orientamenti futuri dello Spazio Europeo della Ricerca (SER). In un mondo caratterizzato dalla globalizzazione sempre più rapida della ricerca e della tecnologia, il SER rappresenta un elemento fondamentale per la realizzazione della società della conoscenza in cui i ricercatori, le tecnologie e le conoscenze circolano liberamente. Si tratta di realizzare un vero coordinamento a livello europeo delle attività, dei programmi e delle politiche di ricerca nazionali e regionali e delle iniziative attuate e finanziate a livello europeo per rispondere alle necessità economiche e sociali soddisfacendo le aspettative del cittadino che mostra una particolare attenzione proprio in settori quali sanità e ambiente. Il mercato interno della ricerca, già citato precedentemente, ha fatto alcuni progressi da quando il concetto di SER è stato approvato dal Consiglio Europeo di Lisbona nel 2000. Il problema della frammentazione sussiste ancora e probabilmente è necessario definire e/o potenziare sistemi di intervento dove gli Stati Membri possano, in tutta autonomia decidere, di co-finanziare programmi europei comuni quali la realizzazione o il potenziamento di infrastrutture di ricerca di livello mondiale, integrate, collegate in rete e accessibili ai gruppi di ricerca di tutta Europa e del mondo utilizzando al meglio le infrastrutture elettroniche di comunicazione di nuova generazione. Tali infrastrutture renderanno possibile un maggior flusso di ricercatori competenti, con livelli elevati di mobilità tra istituzioni e discipline, favoriranno una vera condivisione delle conoscenze in particolare tra la ricerca pubblica e il settore industriale, una maggiore apertura dello Spazio europeo della ricerca al mondo con particolare accento sui paesi vicini e una forte determinazione ad affrontare le sfide mondiali con i partner europei, favoriranno inoltre la costituzione di "comunità di ricerca virtuali" co-finanziabili da più paesi.

Una valutazione recente sul processo di costruzione del SER effettuata dalla Commissione Europea, ha condotto alla pubblicazione di un Libro Verde (4) che solleva una serie di interrogativi riguardanti il modo di approfondire e ampliare lo Spazio stesso affinché contribuisca pienamente alla realizzazione della Strategia di Lisbona rinnovata. I punti più importanti di questa strategia evidenziati nel Libro Verde sono i seguenti:

- rafforzare gli organismi di ricerca;
- attirare investimenti privati / indirizzare meglio i pubblici;
- investire in risorse umane e sviluppare nuove carriere;
- creare infrastrutture individuando le strategie di sostenibilità;
- aprirsi alla cooperazione internazionale per superare la frammentazione.

Con questo documento la Commissione ha aperto un ampio dibattito al fine di preparare specifiche iniziative per il 2008.

Costruzione dell'area europea della ricerca in biomedicina, finalità e aspettative

Il Convegno stimolato dal Ministero della Salute in concertazione con l'Istituto Superiore di Sanità e alleanza Contro il Cancro, deve essere visto come un momento di incontro per sensibilizzare la Comunità scientifica nazionale che opera nel settore biomedico e fornire spunti

di riflessione alle autorità nazionali competenti al fine di promuovere l'eccellenza e sostenere una partecipazione adeguata del Paese alla costruzione del SER. Il riferimento alle infrastrutture previste nella *roadmap* di ESFRI e d'obbligo ma è necessario anche fare alcune riflessioni sulle reti di ricerca nazionali e gli strumenti europei che possono favorire la loro esportazione e internazionalizzazione.

Il Ministero della Salute ha dedicato uno sforzo finanziario particolare per sostenere la nascita e l'attività concertata della rete nazionale oncologica favorendo la costituzione dell'associazione "Alleanza Contro il Cancro" ma si auspica che tale coordinamento possa rapidamente estendersi ad altri settori prioritari quali le neuroscienze, il cardiovascolare, la pediatria, la dermatologia ecc.

Il SER deve essere meglio conosciuto e considerato come un'opportunità: l'acquisizione di tale consapevolezza richiede una conoscenza approfondita dei meccanismi e degli strumenti che l'Europa mette a disposizione degli Stati Membri per realizzare il passaggio concreto alla società della conoscenza. In Figura 3 sono schematizzati i principali strumenti programmatici e finanziari e le loro interazioni. Tra questi si citano i Fondi a finalità strutturale ai quali dovrebbe essere rivolta maggiore attenzione per costruire le sinergie tra programmazione regionale e nazionale in sintonia con una visione europea degli interventi che il paese dovrebbe sostenere. Dalla figura risulta evidente come la partecipazione di ogni stato membro alla costruzione dello SER comporti una conoscenza e un utilizzo ottimale di tutti gli strumenti che, oltre al Programma Quadro di Ricerca, Sviluppo Tecnologico e Dimostrazione, devono concorrere alla crescita armoniosa della società basata sulla conoscenza. Si cita a titolo di esempio il Programma Europeo per la Competitività e l'Innovazione e i programmi di intervento che la Banca Europea d'Investimento (BEI) e il Fondo Europeo d'Investimento (FEI) rendono disponibili.

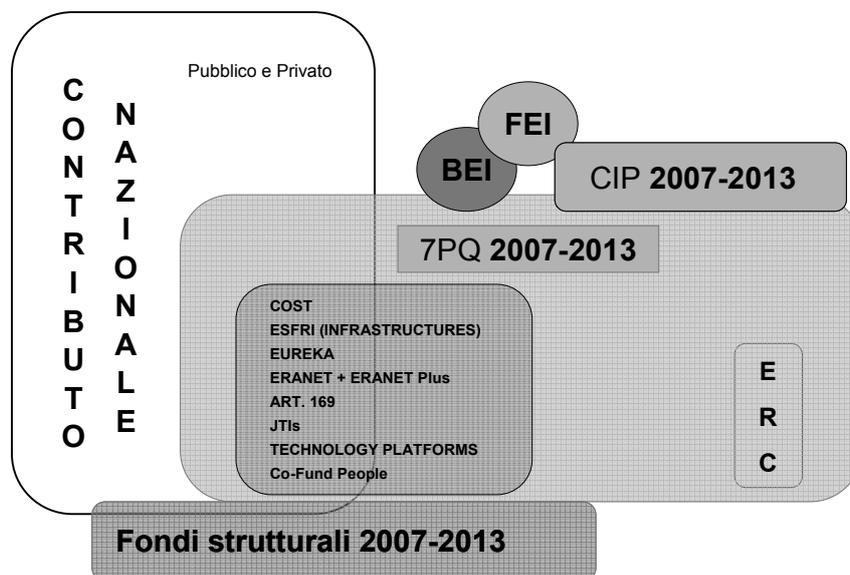


Figura 3. Principali strumenti programmatici e finanziari dello spazio europeo della ricerca

Purtroppo non esiste oggi un'Agenzia o un'Entità Governativa che possa sostenere e realizzare una concertazione di questo tipo ed è pertanto necessario che la comunità scientifica

si organizzino e costruiscano reti collaborative dove autorità governative, enti di ricerca e imprese possano interagire con continuità e trovare quelle soluzioni programmatiche senza le quali la nostra partecipazione allo SER non potrà godere di tutti i prevedibili benefici. In quest'ottica le reti nazionali tematiche in biomedicina possono fornire un contributo fondamentale per uno sfruttamento adeguato di questa opportunità.

Bibliografia

1. Commission of the European Communities. *Towards new research infrastructure for Europe – The ESFRI “List of opportunities”*. Brussels: European Commission; 2005. Disponibile all'indirizzo: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/esfri/docs/esfri-roadmap-report-26092006_en.pdf; ultima consultazione 20/9/07.
2. European Strategy Forum on Research Infrastructures. *European roadmap for research infrastructure, Report 2006*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
3. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD science, technology and industry: outlook 2006*. OECD; 2006
4. Commissione delle Comunità Europee. *Libro Verde. Nuove prospettive per lo Spazio europeo della ricerca*. Brussels: European Commission; 2007. (COM(2007) 161 definitivo).

LE INFRASTRUTTURE EUROPEE PER LE SCIENZE DELLA VITA

Glauco Tocchini-Valentini

Istituto di Biologia Cellulare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Monterotondo (Roma)

Nell'ottobre del 1993, il Commissario Europeo per la Ricerca prof. Antonio Ruberti incaricò il prof. F. Gros dell'Istituto Pasteur di Parigi e me di organizzare un convegno con la partecipazione di 25 esperti nel settore delle scienze della vita. Tale convegno produsse una serie di raccomandazioni in termini di aree di ricerca sulle quali era necessario prevedere una concentrazione degli sforzi (1).

Il gruppo di lavoro elaborò un documento dove biologia strutturale, biologia dello sviluppo, genomica, salute e applicazioni agroindustriali venivano indicati come settori chiave di ricerca per le forti implicazioni socio-economiche e per le enormi potenzialità per l'industria di settore.

Nello stesso documento veniva già evidenziata l'importanza di sviluppare grandi infrastrutture di ricerca che potessero sostenere lo sviluppo rapido di diversi ambiti di ricerca. Fu proprio nel documento di consenso che la realizzazione di archivi genetici e di centri di conservazione di materiale biologico venne per la prima volta considerata un impegno da non rinviare e sul quale definire specifici programmi di intervento che consentissero di conoscere l'esistente, di identificare possibili forme di standardizzazione della raccolta, di coordinare e sviluppare le attività formative comuni. Due erano i principi ispiratori del gruppo di lavoro: coesione per la competitività e investimenti sui giovani ricercatori per favorire la loro indipendenza negli anni di maggior creatività della loro carriera; una formula rimasta invariata nel Settimo Programma Quadro (7PQ), dove ha finalmente trovato la concreta possibilità di esprimersi con un bilancio disponibile sul quale si devono concentrare gli sforzi dei governi, dei ricercatori e delle aziende.

Seppure la ricerca europea abbia beneficiato in passato del successo di piccoli team di ricercatori, è ormai opinione comune che sia necessario favorire un approccio multidisciplinare ampliando, laddove necessario, i consorzi di ricerca. Se i ricercatori devono pensare a nuove formule organizzative su larga scala, è compito degli Stati Membri coordinarsi e individuare strategie comuni per la costruzione di infrastrutture di ricerca. A dimostrazione del buono stato di salute in cui versa la ricerca europea, il volume di pubblicazioni degli ultimi 10-15 anni è aumentato esponenzialmente ed è tuttora in continua crescita ma la mancanza di un adeguato supporto da parte di infrastrutture e *facility* comporta che spesso tali risultati non vengano valorizzati e non contribuiscano al miglioramento delle capacità innovative dell'industria europea e alla competitività internazionale.

Anche laddove le infrastrutture sono state sostenute nella fase di start up, a causa di una scarsa programmazione a lungo termine, si è presto generata una sofferenza per mancanza di fondi che potessero sostenere il loro mantenimento.

Senza un adeguato supporto politico che si mantenga nel tempo, dalla costituzione allo sviluppo e al mantenimento di nuove infrastrutture, non è possibile immaginare infrastrutture sostenibili e di dimensione europea. Le infrastrutture di grande scala richiedono ingenti investimenti iniziali per l'acquisizione e la messa a regola degli impianti e per la dotazione di costose attrezzature (si pensi alle infrastrutture per la fisica, la ricerca spaziale o nuove fonti energetiche); esse non possono certo essere mantenute con finanziamenti insufficienti definiti su base annuale e senza alcuna garanzia di continuità. Tale riflessione è estendibile anche alle

scienze della vita, dove gli investimenti annui necessari sono cospicui e nella maggior parte dei casi eccedono gli stanziamenti previsti.

Al fine di favorire un processo di coordinamento tra i Governi e mettere a punto un piano di sviluppo e sostegno coerente, sostenibile e pluriennale, nel 2002 è stato lanciato un forum di lavoro che potesse fornire alla Commissione le basi per il lancio di un programma comune per la realizzazione delle grandi infrastrutture europee. Questo forum, denominato ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructure*) (2), costituito nel 2002 dagli Stati membri e dalla Commissione, ha ricevuto il mandato di realizzare una consultazione per disegnare una *roadmap* europea. Il Gruppo ESFRI, nell'ambito di un'attività consultiva che ha impegnato centinaia di esperti nell'arco di un triennio, ha identificato un programma di lavoro che dovrebbe condurre alla realizzazione di 35 infrastrutture selezionate per soddisfare le necessità fondamentali della comunità scientifica e industriale nei settori di fondamentale importanza per rilanciare innovazione e competitività. Ciascun settore individuato dalla *roadmap* è stato considerato sufficientemente maturo per ricevere il supporto dagli stati membri e dalla Commissione Europea. Benché nel 2006 la Commissione abbia caldamente appoggiato i risultati pubblicati da ESFRI, non si è ancora osservato, da parte degli stati membri, l'impegno sufficiente per sostenere concretamente le azioni specifiche che dovranno essere intraprese.

Il bilancio del 7PQ consentirà di finanziare solo il 42% di quanto effettivamente necessario per realizzare le 35 infrastrutture, in quanto la maggior parte delle risorse sono destinate a sostenere le altre attività previste dal Programma di lavoro. I progetti ESFRI dovranno reperire, ciascuno nei modi e nei tempi di volta in volta possibili, ulteriori combinazioni di finanziamento. Ciò evidentemente deve indurre gli organi preposti ad una seria discussione in merito ai meccanismi di sostegno attraverso i quali le infrastrutture possano essere realizzate. In pratica i progetti ESFRI possono essere finanziati nella fase di preparazione, planning, identificazione e reclutamento dei potenziali stati membri finanziatori. Ciò implica che ciascuno stato membro deve avviare al suo interno un processo di consultazioni sulle strategie e le priorità e identificare di conseguenza i capitoli di bilancio governativo che potranno sostenere nei fatti la concreta partecipazione alla costruzione gli interventi ritenuti d'interesse per il Paese.

Robert Jan Smits, responsabile del Direttorato per le Infrastrutture di Ricerca della Direzione Generale Ricerca della Commissione Europea, ritiene che nell'ambito della programmazione 2007-2013 dei fondi a finalità strutturale, dei quali sono destinatari gli stati membri, possano essere identificate azioni specifiche per sostenere a livello centrale e regionale la partecipazione al programma ESFRI, considerando le infrastrutture di ricerca alla stessa stregua delle altre infrastrutture. Tali fondi possono in parte anche essere destinati al sostegno di infrastrutture già esistenti.

L'efficienza nel settore delle Scienze della Vita in Europa dipende in buona parte dalla disponibilità di infrastrutture idonee per le quali occorre un intervento che va oltre le competenze nazionali e le iniziative private. Queste *facility* devono rispondere alle reali esigenze dei ricercatori e devono essere frutto di meccanismi che ne garantiscano il rispetto dei criteri di qualità. È compito dei ricercatori influenzare i processi decisionali, dare vita a lobby di ricerca e a imprese che sostengano quelle infrastrutture di cui necessitano per l'acquisizione di nuove conoscenze e per lo sviluppo di applicazioni industriali. La fase preparatoria per realizzare la fattibilità che dovrebbe consentire la realizzazione delle grandi infrastrutture di ricerca si dovrebbe concludere entro il 2009 e si auspica che nel processo di studio vengano coinvolte le organizzazioni che rappresentano i ricercatori, le università, e le imprese di settore.

Siamo convinti dell'urgenza che in ogni paese si costituisca un forum permanente di discussione che possa sostenere l'operazione complessa e delicata necessaria alla nascita o al rafforzamento delle infrastrutture europee esistenti. Tale forum dovrà agire in concertazione con le autorità e i ministeri competenti, al fine di garantire al Paese un approccio univoco e la

costruzione di un sistema di supporto decisionale che indichi con certezza i capitoli di bilancio che dovranno sostenere la partecipazione nazionale.

Occorre arrivare ad una “nuova generazione” di infrastruttura europea con un’organizzazione legale e di gestione che meglio si adatti a sostenere con continuità e successo l’infrastruttura stessa avendo la capacità di interagire in continuo con gli Stati Membri, la Comunità scientifica e industriale ma divenendo nel contempo il riferimento dello *European Research Council* che valuterà e finanzia parzialmente, in una ottica strategica di lungo periodo e meritocratica, le proposte provenienti dalle infrastrutture. Solo a queste condizioni potremo avere la certezza che la nuova generazione di infrastrutture potrà sopravvivere ai tempi e ai governi e acquisendo l’indipendenza che solo il merito può garantire.

In quest’ottica e con queste prospettive, la conferenza voluta dal Ministero della Salute in collaborazione con il Ministero della Ricerca deve essere considerata come propedeutica ad una partecipazione italiana “concertata” alla costruzione delle infrastrutture europee di ricerca fondata sul merito di quanti hanno creduto e investito per la realizzazione di uno Spazio Europeo della Ricerca.

Bibliografia

1. Gross F, Tocchini-Valentini GP. In search of European excellence. *Nature* 1994;369:11-2.
2. Mattaj IW, Tocchini-Valentini GP. Laying solid foundations for Europe. *Nature* 2007;447:377-8.

CONTRIBUTO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ NELLA COSTRUZIONE DELL'AREA EUROPEA DELLA RICERCA BIOMEDICA: ESPERIENZE, INIZIATIVE E PROSPETTIVE

Filippo Belardelli

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

In questi ultimi anni l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha mostrato una crescente attenzione al problema dell'internazionalizzazione della ricerca biomedica italiana, partecipando ad importanti iniziative di coordinamento in ambito soprattutto europeo. Nella sua introduzione a questo convegno, il prof. Enrico Garaci ha già sintetizzato le più importanti attività dell'ISS in questa direzione. Nel mio intervento riassumerò alcune di queste iniziative con particolare riferimento al settore dell'oncologia. In aggiunta, menzionerò la recente attività di promozione e coordinamento di una partecipazione nazionale alla creazione di infrastrutture per la ricerca biomedica in Europa.

Progetto EUROCAN+PLUS e ruolo dell'ISS

L'ISS è il partner italiano del progetto EUROCAN+PLUS "Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities", finanziato nell'ambito del Sesto Programma Quadro (6PQ), e coordinato dalla *International Agency for Research on Cancer* (IARC) di Lione. Lo scopo di questo progetto, cui partecipano diversi Stati membri dell'Unione Europea e che coinvolge più di 300 ricercatori e clinici, è quello da un lato di elaborare dei suggerimenti per la Commissione Europea relativamente alle aree nelle quali è prioritario operare azioni di coordinamento per la ricerca sul cancro, dall'altro di indicare quali strumenti, sotto forma di progetti europei, siano più appropriati. Il progetto prevede infatti una vasta gamma di attività che vanno dal coordinamento di alcune aree specifiche fino all'ipotesi, molto proiettata al futuro, della eventuale costituzione di un'agenzia europea per il cancro, che potrebbe rendere l'Europa maggiormente competitiva nella ricerca clinica sui tumori. Il ruolo dell'Italia nell'ambito del progetto concerne alcune attività specifiche importanti per le prospettive della ricerca traslazionale e clinica in oncologia e attiene principalmente alla responsabilità per quanto riguarda la parte relativa alle bioterapie, alle immunoterapie e ai vaccini antitumorali, settore nel quale il nostro istituto ha promosso iniziative di congressi nazionali e internazionali a partire dal 1999. In un recente workshop, svoltosi il 23 maggio 2006 in ISS, è stato discusso un documento di consenso preparato congiuntamente da rappresentanti di ricercatori di istituzioni pubbliche, dell'industria, di agenzie regolatorie e da ricercatori clinici, che aveva la finalità, tra le altre, di ridefinire alcuni criteri per lo sviluppo dei vaccini antitumorali (la validazione degli *end point*; la ridefinizione della tipologia di studi clinici; il problema delle terapie combinate, ecc.), criteri che per la natura stessa di questa tipologia di nuovi farmaci non possono essere identici a quelli utilizzati per lo sviluppo dei farmaci convenzionali. Altri documenti di consenso sono stati preparati per quanto riguarda la standardizzazione delle tecniche di monitoraggio immunologico delle risposte nei pazienti trattati con vaccini antitumorali, aspetto fondamentale del disegno degli studi clinici in questo

settore, e sulla necessità di creare un network di *facility* in *Good Manufacturing Practice* (GMP) per sostenere, in una situazione in cui esistono grandi disarmonie a livello europeo, la produzione di biofarmaci innovativi (siano essi vaccini o nuovi farmaci cellulari). A maggio 2007 il progetto EUROCAN+PLUS ha già prodotto un primo insieme di raccomandazioni principali, che ha trasmesso alla EC, riguardo a iniziative da attuarsi nel contesto del Settimo Programma Quadro (7PQ). Tali raccomandazioni comprendono la proposta per la creazione di un *Network of Comprehensive Cancer Centres* e per il lancio di un ERA-Net per la ricerca traslazionale in oncologia.

Tra le attività di coordinamento dell'ISS nel progetto EUROCAN+PLUS sono anche incluse quelle che riguardano la preparazione di documenti riguardanti i problemi regolatori ed etici degli studi clinici in oncologia, al fine di elaborare anche in questo caso documenti di consenso e raccomandazioni finalizzate a rimuovere barriere e a promuovere la sperimentazione clinica nel settore dei nuovi farmaci antitumorali e delle bioterapie. Proprio per favorire le interazioni tra gruppi dell'ISS con esperienze diverse e complementari in funzione dei nuovi compiti previsti da questo progetto e dal ruolo dell'ISS nelle azioni di coordinamento di Alleanza Contro il Cancro, il Presidente dell'ISS ha di recente costituito il Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO) dell'ISS.

Il progetto EUROCAN+PLUS volge ormai al termine e a dicembre sono attesi i suoi risultati che, oltre ai documenti finali corrispondenti ai diversi "deliverables" del progetto, comprenderanno una proposta di un'iniziativa più organica per il coordinamento della ricerca europea sul cancro, la *European Cancer Initiative*.

Ruolo dell'ISS per Alleanza Contro il Cancro e partecipazione ad iniziative europee

Il Ministero della Salute ha inteso promuovere formalmente il ruolo dell'ISS come catalizzatore *super partes* nell'aggregazione dei diversi attori coinvolti nella ricerca biomedica nazionale per promuovere la partecipazione italiana ad iniziative di integrazione europea nel settore della biomedicina. L'esempio recente di tale scelta è rappresentato dalla strategia che il Ministero della Salute ha deciso di sostenere attraverso l'art. 3 del DM 21 luglio 2006, dando al nostro istituto un ruolo di coordinamento delle attività di rete degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) aventi finalità simili nell'ambito di Alleanza Contro il Cancro (ACC). L'art. 3, intitolato non a caso "Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali", identifica, nel settore dell'oncologia e nel contesto di ACC, quattro programmi e prevede il finanziamento dell'integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di reti nazionali (Programma 2), e di promozione della collaborazione internazionale con particolare riferimento a quella europea (Programma 4). La costruzione di un ambizioso progetto di internazionalizzazione rappresenta un'opportunità per sostenere la presenza in Europa della ricerca biomedica italiana a sostegno dello sviluppo di processi traslazionali, per attirare l'interesse dell'industria ed esportare competenze e prodotti verso paesi terzi e investire sulle nuove generazioni per dare continuità all'eccellenza scientifica italiana.

Questo convegno di oggi ha quindi la finalità di stimolare un dialogo tra Ministeri ed enti di ricerca sulle metodologie da mettere in atto per consentire al Paese Italia di partecipare in maniera adeguata alla costruzione delle grandi infrastrutture europee, alle reti di ricerca e alle piattaforme tecnologiche. L'ISS, nella sua funzione di coordinatore dell'attività di ACC e in quanto destinatario dei fondi assegnati tramite l'art. 3, si è impegnato a realizzare e promuovere l'ingresso in Europa di reti nazionali ritenute da ACC di prioritaria importanza. In particolare,

nell'ambito del Programma 2 si stanno sviluppando progetti volti alla realizzazione e all'integrazione di reti regionali e interregionali propedeutiche ad uno sviluppo in ambito europeo e che abbiano un aggancio con una progettualità europea che è proprio del Programma 4 (Figura 1)

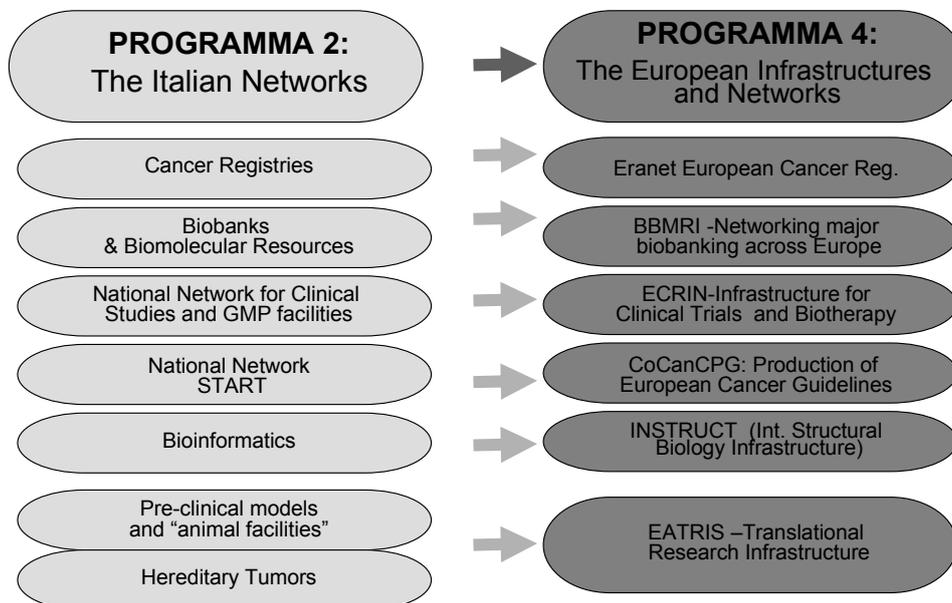


Figura 1. Parallelismo tra reti nazionali e i processi di integrazione europea

Un intenso lavoro trasversale ai vari dipartimenti e centri dell'ISS condotto in questi ultimi mesi ha quindi permesso di concretizzare, nella scadenza di maggio 2007 per la presentazione delle proposte progettuali per le fasi preparatorie della creazione delle infrastrutture europee per la biomedicina, una presenza italiana che prima sembrava insperata, proprio per il cronico ritardo in azioni di coordinamento a livello nazionale evidenziato sopra. La partecipazione dell'ISS, che ha portato con sé anche ACC proprio in relazione alle costituite reti oncologiche sui vari temi, si è realizzata in quattro importanti infrastrutture europee. La "Rete nazionale biobanche per l'oncologia" potrà partecipare all'infrastruttura europea "European Bio-banking and Biomolecular Resources" e al bando INFRA-2007-2.2.1.16, Preparatory phase for the projects in the 2006 ESFRI Roadmap; la "Rete nazionale per studi clinici e di strutture in GMP per le bioterapie dei tumori" potrà collegarsi all'infrastruttura europea "Infrastructure for Clinical Trials and Biotherapy Facilities" prevista dallo *European Strategy Forum for Research Infrastructure* (ESFRI), attraverso la partecipazione al programma *European Clinical Research Infrastructure Network* (ECRIN), che fungerà da modello e "core" iniziale per la realizzazione della infrastruttura europea, e che comprende reti nazionali già costituite in altri paesi europei. Occorre notare che, sulla base delle esperienze maturate al suo interno, l'ISS è attualmente coinvolto nel progetto per la fase preparatoria della "Infrastructure for Clinical Trials and Biotherapy Facilities" con la responsabilità di individuare strutture in GMP esistenti o da realizzare sul territorio europeo per la produzione di biofarmaci. Nel contesto di tale fase preparatoria l'ISS ha altresì assunto l'impegno di coordinare il proprio inserimento in tale progetto in armonia e sinergia con l'Istituto Mario Negri e il CIRM (Consorzio Italiano per la

Ricerca in Medicina), attori già coinvolti nelle precedenti fasi del progetto ECRIN, con l'obiettivo ultimo di realizzare una rappresentanza condivisa e autorevole del paese Italia nella costruzione dell'infrastruttura europea.

Inoltre, l'ISS partecipa anche al progetto INSTRUCT (*Integrated Structural Biology Infrastructure*).

Allo stesso tempo, la “Rete nazionale sui modelli sperimentali e *facilities* animali” e il “Network nazionale italiano tumori eredo-famigliari: creazione di strumenti condivisi per l'assistenza e la ricerca” che si stanno realizzando nell'ambito del Programma 2 per ACC rappresentano un presupposto per legittimare la partecipazione italiana alla creazione dell'infrastruttura europea per la ricerca traslazionale (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*, EATRIS). Infine, si sottolinea che la rete italiana dei Registri Tumori che si sta creando su iniziativa dell'ISS nell'ambito di ACC sarà impegnata nella preparazione di un progetto ERA-Net, coordinato dall'ISS stesso, per rispondere alla richiesta del 7PQ della costruzione di una rete europea di registri tumori per la ricerca nel campo degli studi di sopravvivenza di popolazione.

Ruolo dell'ISS nel promuovere la ricerca traslazionale e la partecipazione italiana all'infrastruttura EATRIS

In quest'ultima parte del mio intervento intendo discutere le motivazioni di iniziative recenti dell'ISS per promuovere la ricerca traslazionale, sia in ambito oncologico che più in generale, nel processo di partecipazione del “Paese Italia” nella fase di preparazione dell'infrastruttura europea EATRIS dedicata specificamente alla ricerca traslazionale (si veda il contributo specifico nella Parte 2). Se ragioniamo sul termine “ricerca traslazionale” focalizzandoci su un aspetto specifico quale quello dello sviluppo di nuovi farmaci, è evidente come ci si riferisca a due tipologie di ricerca finalizzata alle applicazioni cliniche: quella più tipica dell'industria (che fondamentalmente mira alla registrazione di nuovi farmaci) e quella ricerca clinica costituita spesso da piccoli studi (trial) definibili come *proof of concept trial* (ovvero studi clinici miranti alla verifica di un'idea progettuale) o comunque studi non necessariamente finalizzati allo sviluppo di nuovi farmaci commerciali. Questi ultimi provengono spesso dalla ricerca condotta dall'Accademia o comunque da istituti pubblici, dove prevale la componente di interesse scientifico e medico. Nonostante le differenze, esiste un comune interesse verso la promozione della ricerca traslazionale, dovuto alla consapevolezza, condivisa da tutti i soggetti coinvolti, dell'importanza di una partnership completa che preveda l'interazione di una platea di attori diversi (pubblici e privati), anche perché i benefici prodotti da una tale collaborazione vanno al di là degli interessi della sola industria del farmaco, con un impatto potenziale sulla salute pubblica e sullo sviluppo socio-economico del paese e dell'Europa.

Nel parlare di ricerca traslazionale, occorre poi sottolineare l'importanza di un tipo di ricerca bi-direzionale, che partendo dal laboratorio raggiunge il letto del malato e viceversa; questo percorso bi-direzionale permette di generare nuove ipotesi derivate da una prima fase di ricerca clinica, conducendo quindi a nuove ricerche di laboratorio, che condurranno successivamente a nuove e più mirate tipologie di applicazioni nell'uomo, in un processo virtuoso di perfezionamento delle applicazioni cliniche e di contemporaneo avanzamento delle conoscenze generali.

Negli Stati Uniti, che noi spesso prendiamo come modello di efficienza relativamente alla ricerca traslazionale, si ha ben presente l'importanza della necessità di infrangere le barriere tra ruoli e istituzioni, e cioè di creare un'interazione strategica tra le varie componenti (dalla ricerca

di base, alla clinica, alle agenzie regolatorie) per consentire a settori emergenti della ricerca (es. le bioterapie dei tumori) di poter effettivamente trovare un'applicazione e quindi un trasferimento alla fase clinica nella prospettiva di un beneficio per i pazienti e per la società. Il quadro italiano ed europeo presenta invece un panorama di particolare difficoltà e complessità. Innanzitutto è un fatto la difficoltà italiana all'avvio di studi clinici di fase I. Se si compara in quest'ambito la situazione italiana con quella di altri paesi europei (es. il Regno Unito, la Germania o la Svizzera) noteremo come il numero di studi di fase I italiani sia nettamente inferiore. Le ragioni di questa diversità sono molteplici e di diversa natura; nel mio intervento intendo affrontarne solo alcune. Innanzitutto esistono difficoltà pratiche, dovute a problemi di costi e organizzativi, nel trasferimento dei risultati della ricerca frutto dell'accademia alla fase della sperimentazione clinica. In particolare, queste difficoltà si riscontrano nel settore delle bioterapie; in questo senso, la Direttiva 2001/20/CE sulla regolamentazione degli studi clinici che prevede che qualsiasi prodotto da utilizzarsi in una sperimentazione clinica debba essere prodotto in conformità alle GMP correnti, ha complicato notevolmente questo processo soprattutto per quello che riguarda gli studi clinici promossi dalle istituzioni pubbliche, e in particolare le sperimentazioni basate sull'uso di prodotti medicinali avanzati, quali i farmaci cellulari.

L'introduzione di questa Direttiva ha nei fatti creato un impatto negativo anche a livello europeo con una diminuzione di 2-3 volte degli studi clinici e un aumento stimabile in 2-3 volte dei costi. Per di più è un dato di fatto che la direttiva sia stata implementata in maniera diversa nei diversi contesti europei, creando notevoli scompensi: la mancata armonizzazione nel recepimento della Direttiva ha di fatto impedito finora di condurre studi clinici multicentrici trans-nazionali.

La situazione italiana peraltro appare particolarmente critica. Faccio un esempio su un'area di ricerca a me più familiare, ma che è rappresentativo del ritardo generale della ricerca italiana nel trasferimento dei risultati della ricerca di base verso l'applicazione clinica. Se si osserva il contesto nazionale relativamente al settore della vaccinazione con cellule dendritiche in pazienti oncologici, noteremo come, sebbene in Italia si registrino degli "impact factor" altissimi sulle pubblicazioni scientifiche in questo settore (anche grazie ad una tradizione molto forte dell'immunologia italiana), fino al gennaio 2005 non esistevano studi clinici italiani di vaccinazione di pazienti oncologici con vaccini realizzati utilizzando le cellule dendritiche del paziente. Ciò a fronte di numerosi studi clinici condotti in altri paesi europei in questo settore emergente dell'immunoterapia dei tumori. Questo fenomeno testimonia non solo un notevole deficit di organizzazione, ma anche un preciso limite culturale, spesso associato alla mancanza di iniziative incentivanti verso la ricerca clinica.

In Italia, si registra, sia a livello dell'utilizzo brevettuale dei risultati che per quanto concerne l'abitudine a creare un'interazione sana tra accademia e industria, un ritardo che è anche culturale. Peraltro esistono differenze considerevoli nella qualità e quantità di brevetti e trasferimenti alla clinica di risultati delle ricerche interne tra i vari IRCCS. In passato, in un'istituzione come l'ISS venivano quasi demonizzate le interazioni con l'industria; oggi, riscontriamo invece un atteggiamento di apertura a tali interazioni in un contesto finalizzato alla promozione della salute pubblica e allo sviluppo socio-economico. Ritengo che laddove ci sia una forte visione di sanità pubblica, una forte qualificazione scientifica e un senso condiviso della ricerca biomedica, le strade di un'interazione proficua tra pubblico e privato siano non solo del tutto percorribili, ma anche necessarie. Infatti, solo attraverso una cooperazione strategica tra tutte le componenti, comprese le autorità regolatorie, si potrà effettivamente portare la ricerca traslazionale verso lo sviluppo di farmaci più efficaci e, in ultima analisi, verso il beneficio dei pazienti e della società in generale. L'ISS intende giocare un ruolo importante in questo processo, percependolo come parte di una "missione" da svolgere in armonia con i

processi in atto nel resto dell'Europa, nella quale è ormai radicata la percezione della necessità di evitare la frammentazione, aumentare le sinergie e stimolare l'industria ad investire nella ricerca clinica, anche in vista della grande competizione che nei prossimi anni verrà vissuta rispetto alle sfide dei grandi paesi emergenti dell'Asia.

Un nuovo scenario si è registrato in questi ultimi mesi nel nostro paese e questo convegno ne rappresenta un'espressione. Il Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR), di concerto con il Ministero della Salute, ha di recente incaricato l'ISS a svolgere un ruolo di coordinamento specifico per organizzare la partecipazione italiana al progetto per la creazione dell'infrastruttura europea EATRIS per la ricerca traslazionale. La partecipazione dell'ISS stesso al progetto ECRIN, con responsabilità leader nel settore delle bioterapie, e al progetto sulle biobanche (2 infrastrutture che mostrano diversi livelli di collegamento con EATRIS per la creazione dell'area europea della ricerca biomedica) dovrebbe rappresentare un vantaggio per svolgere in modo efficace e armonico un ruolo di coordinamento generale nel settore biomedico. Occorre peraltro particolarmente sottolineare che l'ISS è ora formalmente coinvolto nel progetto per la fase preparatoria di EATRIS. Grazie alle esperienze e competenze di gruppi dell'ISS sia in vari settori della ricerca (non solo oncologica) sia nei settori regolatori ed etici per la sperimentazione preclinica e clinica, l'ISS ha potuto assumere la responsabilità principale per sviluppare, in armonia con gli altri stati membri, la cornice di regole e di standard di consenso per il progetto di infrastruttura EATRIS. Il Progetto inizierà formalmente nel gennaio 2008. La Figura 2 mostra il modello e la strategia di interazioni a livello nazionale ed europeo necessarie per lo sviluppo di un "Centro Nazionale per la Ricerca Traslazionale in Biomedicina" (BIO-CIRT) inclusivo di tutti i poli di eccellenza e attori necessari.

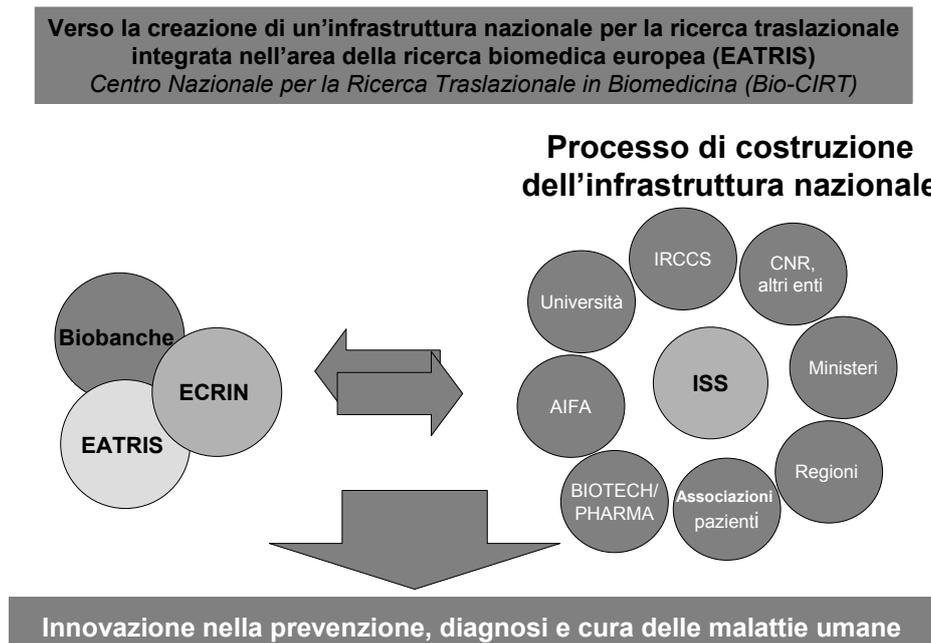


Figura 2. Modello delle interazioni necessarie per lo sviluppo di un "Centro Nazionale per la Ricerca Traslazionale in Biomedicina"

La realizzazione di tale Centro dovrà rappresentare il prossimo cogente obiettivo di uno sforzo congiunto e concertato tra i diversi attori (Ministeri, Regioni, ISS, Università, Agenzia Italiana del Farmaco, ecc.) al fine di rispondere ai problemi che, come sopra indicato, gravano sulla ricerca traslazionale e per promuovere, in armonia con lo sviluppo del progetto EATRIS, l'integrazione crescente della ricerca italiana nel contesto europeo, diventando protagonisti nel processo di creazione e coordinamento dell'area europea della ricerca biomedica.

In conclusione, appare oggi più che mai, sulla base di questi primi risultati e iniziative, l'opportunità che l'ISS, rispondendo ad una richiesta del MUR di concerto con il Ministero della Salute, possa svolgere quel ruolo urgente e fondamentale per coordinare in modo vincente la partecipazione italiana al processo di costruzione dell'area europea nel settore della biomedicina, stimolando una partecipazione attiva e concertata di tutti gli attori necessari e interessati a questo processo nell'interesse del paese e dell'Europa.

LA RETE ONCOLOGICA NAZIONALE

Marco A. Pierotti

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

L'analisi dello stato dell'arte della ricerca oncologica, in termini di ricadute diagnostiche e terapeutiche, dimostra che in oncologia, come in tutti i settori della scienza, è necessario mettere in atto interventi di carattere strutturale e gestionale per rispondere in maniera concreta alle richieste di prestazioni diagnostiche e terapeutiche innovative che conseguono ai nuovi traguardi raggiunti dalla conoscenza che conseguono al rapido progresso scientifico/tecnologico. In una situazione di carenza di risorse, gli enti governativi nazionali o regionali preposti alla pianificazione e controllo degli interventi, sono chiamati a mettere in atto nuove formule di *governance* che consentano di affrontare con successo la sfida dell'innovazione.

Il nuovo scenario in cui si trova ad operare la ricerca oncologica è stato fortemente caratterizzato dalla decifrazione del genoma umano che di fatto ha fornito le basi per lo sviluppo della medicina molecolare e segnato l'inizio di una nuova era per le scienze bio-mediche: la post-genomica o genomica funzionale. Definita l'architettura del genoma, il nuovo traguardo è rappresentato dalla comprensione del processo di funzionamento e regolazione dei circa 25.000 geni che lo costituiscono e dei meccanismi di azione e interazione dei loro prodotti proteici. In questo contesto, e grazie anche allo sviluppo delle biotecnologie, è stato validato il concetto che il cancro è una malattia genica in quanto la sua insorgenza deriva dal mal funzionamento dei geni in una cellula. In una visione dinamica si è poi dimostrato che il cancro è causato dall'accumulo sequenziale di alterazioni genetiche che rendono un clone cellulare sempre più deviante dalla normalità e aggressivo in termini di crescita e diffusione metastatica.

Si può, con buona certezza, prevedere che le nuove tecnologie genomiche e proteomiche, basate sulla miniaturizzazione degli strumenti analitici (nanotecnologie) e sulla fattibilità in termini di costi/benefici dell'analisi di un numero significativo di parametri/campioni biologici (*highthroughput technologies*) potranno, in un futuro molto prossimo, dare risposte in termini applicativi al problema posto dall'aumento dell'incidenza delle malattie neoplastiche a fronte di un aumento della prevalenza, indice di un'efficacia terapeutica che può evidentemente essere migliorata. La comprensione delle basi molecolari della patogenesi dei tumori ha rappresentato uno dei traguardi più significativi della ricerca biomolecolare degli ultimi venti anni. Di conseguenza, come è sempre accaduto nella storia della medicina, secondo cui una malattia la si controlla quando si comincia a comprenderne i meccanismi d'insorgenza, dal 1996 la mortalità per cancro, spesso definito "malattia incurabile", ha iniziato a diminuire. Questa diminuzione risulta ancora contenuta se paragonata ad esempio alle malattie cardio-vascolari, al punto che, rimanendo costanti le tendenze attualmente registrate, si stima che nel 2009 la mortalità per malattie tumorali supererà quella per cardio-vasculopatie. La diminuzione della mortalità per forme tumorali è sicuramente legata ad un approccio multiplo: la prevenzione associata alla dissuefazione all'abitudine al fumo è ad esempio la causa principale della minore mortalità per tumori polmonari. Si deve comunque ammettere che anche una più efficace diagnosi precoce e l'introduzione di nuovi farmaci quali ad esempio quelli a bersaglio molecolare pre-definito, hanno contribuito a questo importante risultato che va consolidato e potenziato.

Un significativo beneficio allo sviluppo di più efficaci strumenti terapeutici passa da un'ampia rivisitazione del momento diagnostico sempre più caratterizzato da un approccio molecolare.

La diagnostica molecolare oncologica riguarda l'analisi della struttura e della funzionalità dei geni della cellula tumorale stessa. Quest'ultima, infatti, rappresenta probabilmente l'unico caso in patologia in cui, seppure in piccola parte, il genoma della cellula malata è diverso da quello dell'individuo che l'ha generata. Per questa ragione la diagnostica molecolare in oncologia ha rappresentato un cospicuo investimento della ricerca degli ultimi vent'anni e gli attuali strumenti molecolari consentono di ambire a definire il genoma della cellula tumorale nella sua diversità rispetto alla normale o di esplorare i diversi profili di espressione genica di tumori dello stesso tipo per analizzarli in relazione all'aggressività clinico/biologica e alla risposta ad agenti chimici e fisici. Tutto ciò nel tentativo di arrivare ad una nuova classificazione molecolare dei tumori propedeutica all'approntamento di sempre più specifici ed efficaci interventi terapeutici.

Questa nuova Medicina Molecolare è applicabile alla definizione di specifici difetti genetico-molecolari di un tumore al fine di disegnare farmaci mirati (approccio farmacogenomico) (esempi sono già disponibili nella pratica) sia all'identificazione di profili di espressione genica capaci di costituire firme (*signatures*) di rischio di ripresa di malattia e/o resistenza ai trattamenti. Per quest'ultimo problema, resta ancora da studiare la risposta individuale ad un farmaco. Questa nuova disciplina, nota come farmacogenetica, è basata principalmente sulla capacità dei singoli individui di rispondere diversamente allo stesso farmaco e l'applicazione di moderne tecnologie fa prevedere un rapidissimo sviluppo anche di questo approccio allo studio delle risposte individuali ai trattamenti.

La risposta agli attuali quesiti della Medicina Molecolare sarà generata dalla sovrapposizione virtuale di farmacogenomica e farmacogenetica, ovvero del genoma della cellula tumorale con quello del singolo paziente con l'obiettivo finale di somministrare al momento opportuno il trattamento ottimale ai singoli pazienti in base ad un razionale definito dalle alterazioni molecolari del loro tumore, con una concreta possibilità di ottenere una risposta clinica duratura e avendo a disposizione una diagnostica molecolare che consenta di identificare i pazienti potenzialmente rispondenti allo specifico trattamento.

Medicina molecolare personalizzata, queste possono essere le parole chiave su cui investire risorse e sforzi di ricerca con una programmazione che possa rispondere alle esigenze imposte dall'innovazione e dalla competizione globale. È, infatti, ormai evidente che sarà sempre più richiesto, non solo in oncologia, un percorso diagnostico-terapeutico che, a malattia conclamata, preveda diagnosi personalizzate dirette verso una terapia personalizzata o *targeted therapy*.

I primi deludenti risultati ottenuti con la *targeted therapy*, per quanto attiene all'efficacia, sono da imputarsi ad un utilizzo inappropriato di una terapia intelligente a causa di una non precisa identificazione del bersaglio. Possiamo distinguere la terapia a bersaglio in due grandi filoni, il primo in cui il *target drugable* è diretto ed è il prodotto di un gene attivato ad oncogene. Un secondo filone è invece rappresentato dai target indiretti in quanto la loro disfunzione, ad esempio, nasce dalla perdita di un gene oncosoppressore in un tumore. Limitandoci alla prima categoria, *target drugable* diretti, è doverosa un'ulteriore importante distinzione tra meccanismi d'azione che comportano una dipendenza della cellula, per cui la loro soppressione determina di fatto la morte della cellula stessa (in genere per apoptosi) e altri in cui l'azione del farmaco inibisce la crescita senza però interferire con i meccanismi di vitalità.

Disponiamo di alcuni esempi molto chiari, il prototipo dei farmaci a bersaglio molecolare è il Glivec (o Imatinib), che ha dimostrato un'attività in due esempi di *cell addiction*: nelle CML, dove il bersaglio è la chinasi Abelson fusa con il gene BCR e nei tumori gastro-intestinali di origine stromale (GIST) in cui il bersaglio è il c-Kit. Altri due esempi in cui si ha un blocco della crescita (*mild addiction*) sono quelli del recettore per il fattore di crescita piastrinico (PDGFR) nel dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), o lo stesso recettore nei cordomi.

Prendendo i casi estremi in cui nel 100% delle cellule il meccanismo patogenetico è unico – leucemie mieloidi croniche (geni di fusione BCR/Abelson) e DFSP con l’attivazione di un loop autocrino tra PDGF e PDGF receptor –, si evidenzia come lo stesso farmaco, il Glivec, è capace di causare la morte cellulare in un caso e l’inibizione della crescita nell’altro. È d’obbligo una riflessione relativa alla necessità di associare ad una diagnostica per immagini che restituirebbe una massa tumorale immutata, una PET in grado di dimostrare la cessazione dell’attività metabolica della cellula bersaglio.

Circa 15 anni fa, era stato individuato come miglior bersaglio per un’ipotesi di *target therapy* il gene di fusione BCR/Abelson causato dalla traslocazione reciproca tra cromosoma 9 e 22 nelle leucemie mieloidi croniche. Era stato quindi disegnato appositamente un antagonista di ATP pensando che, “togliendo il carburante alla macchina”, si sarebbe potuta ottenere un’efficace risposta: tale ipotesi è stata confermata e il risultato può essere considerato come primo tentativo riuscito di pillola anticancro.

Il secondo esempio trasferisce lo stesso concetto a un tumore solido e mostra come lo studio della genetica del DFSP sia riuscita a dimostrare che nel 100% dei casi era presente una traslocazione reciproca tra cromosoma 17 e 22 oppure si formava un “cromosoma ad anello” che conteneva elementi di entrambi. L’analisi molecolare aveva portato a dimostrare che in tutti i casi, pur con modalità diverse, si formava un perfetto fattore di crescita PDGF beta. Il dato interessante, è che la cellula di origine esprime già spontaneamente il recettore del PDGF beta, tuttavia la sua presenza non determina l’insorgenza di alcuna patologia perché il fattore è solo quello presente a livello fisiologico. Proprio grazie a questa traslocazione si forma una sorta di corto circuito che noi abbiamo riprodotto *in vitro*, introducendo nella cellula il gene di fusione scoperto nel tumore umano. In seguito alle prime evidenze dell’azione del Glivec anche sul recettore PDGF beta, si è provato *in vitro* che il trattamento delle cellule trasformate sperimentalmente con questo circuito autocrino era efficace. Questo risultato è stato raggiunto nel 2001, l’anno successivo è stato provato su un numero ridotto di pazienti e nell’ottobre 2006 la *Food and Drug Administration* (FDA) ne ha approvato l’uso (a 4 anni dalla scoperta di un nuovo utilizzo del farmaco).

Recentemente nel nostro Istituto abbiamo dimostrato una certa percentuale di efficacia di Glivec anche nel trattamento del cordoma, un tumore molto refrattario a qualsiasi tipo di terapia. La risposta positiva è dovuta proprio a un *loop* autocrino che coinvolge il recettore del fattore di crescita piastrinico. Questa nuova classificazione molecolare individua paradigma: una singola molecola dimostra un’efficacia su patologie assolutamente differenti destrutturando il concetto di terapia legata al morfotipo e spostando l’attenzione sulla possibilità di individuare un meccanismo comune di lesione genetica. A supporto e completamento dell’ipotesi di destrutturazione della terapia organotipo specifica si associa la consapevolezza che all’interno dello stesso tumore è riscontrabile l’esistenza di vari sottotipi, che si dimostrano diversamente sensibili alle varie terapie, come ad esempio la risposta a Herceptin solo nei carcinomi della mammella con Her-2amplificato. Il messaggio che ne deriva è che si sta verificando una “diluizione” del concetto di *big killer* per arrivare ad un aumento di sottotipi tumorali fra loro diversi e con una frequenza relativa minore.

La *targeted therapy* non è ovviamente esente anche da fallimenti: in primo luogo, quando il bersaglio non controlla la vitalità della cellula tumorale. Il possibile insuccesso è determinato dal fatto che la cellula tumorale possiede un’instabilità genetica intrinseca per cui cerca di sfuggire all’azione del farmaco e il bersaglio su cui viene costruita la terapia può modificarsi vanificando di fatto gli effetti della terapia stessa. Sono state già ipotizzate alcune soluzioni per ovviare a questi problemi, come la combinazione di una terapia tradizionale con una a bersaglio, l’utilizzo di inibitori con doppia specificità, farmaci per modulare l’effetto dello stroma, lo

sviluppo di *biomarker* e infine, lo sviluppo del *modelling* molecolare, una nuova metodologia che può essere utile per avere il sopravvento sulla resistenza secondaria sopra indicata.

In questo complesso scenario di sfide e opportunità da sfruttare, la ricerca oncologica italiana si pone in una posizione caratterizzata da luci e ombre. È necessario produrre uno sforzo particolare rivolto alla definizione di un approccio moderno alle sfide imposte dal concetto di diagnostica-terapia personalizzata, intimamente collegato allo sviluppo delle reti collaborative e alle infrastrutture di ricerca.

La necessaria stratificazione dei pazienti in sottogruppi omogenei determinati dalle caratteristiche definite dalla diagnostica molecolare, renderà impossibile studi mono-istituzionali per le significative dimensioni dei campioni che questi studi richiederanno. Lo stesso concetto di diagnosi molecolare, per essere economicamente sostenibile anche dai sistemi sanitari più sviluppati, richiede l'identificazione e la selezione di Centri di riferimento in grado di rendere disponibile questo approccio diagnostico ad un numero significativo di soggetti istituzionali collegati in rete in una zona geografica ben definita. Lo stesso concetto di rete andrebbe previsto per il raccordo di biobanche destinate a raccogliere e conservare materiale biologico normale e campioni patologici provenienti dai Centri interconnessi con cui realizzare una tipizzazione molecolare legata alle caratteristiche cliniche del paziente. A tal riguardo sono già disponibili supporti informatici che rendono possibile, accelerandolo, lo sviluppo della farmacogenetica, ancora ad uno stadio iniziale.

Gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) oncologici, in sinergia con altre istituzioni che partecipano ad Alleanza Contro il Cancro (ACC), hanno l'opportunità di riguadagnare, potenziandola, la loro attrattività nei confronti dell'industria farmaceutica e *biotech* a condizione di sviluppare il concetto di rete in un primo contesto regionale da interconnettere con un livello superiore nazionale che si configuri come nodo proiettabile in un contesto europeo o internazionale in gener. A tal riguardo, la Regione Lombardia sta terminando la fase prototipale del modello di rete "Oncologica Lombarda" (ROL), che nella sua completa realizzazione potrà rispondere alle esigenze sopra esposte.

Il programma di attività che ACC ha deciso di realizzare è orientato ad affrontare in maniera coerente e concertata la sfida della biogenetica e il modello delle reti che sono state disegnate potrebbe costituire un'adeguata risposta organizzativa e gestionale in sintonia con un concetto moderno di sostenibilità di sistema.

ACC ha deciso di destinare ingenti finanziamenti per supportare specifici interventi di ricerca ma una parte consistente della dotazione resa disponibile dal Decreto Ministeriale del 21 luglio 2006 "Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali" (ISS per ACC) è stata destinata proprio a sostenere le reti nazionali e il processo di internazionalizzazione che dovrebbe consentire di potenziare l'investimento attirando capitali pubblici e privati.

La costruzione di infrastrutture e reti finalizzate al coordinamento e ad un uso ottimale delle risorse nazionali destinate alla ricerca biomedica è una tendenza generale incoraggiata nei paesi più sviluppati per raccogliere le nuove sfide necessarie a tradurre i progressi delle conoscenze in ricadute importanti per la sanità pubblica. Anche nel nostro Paese è finalmente maturata la consapevolezza della necessità urgente di favorire la creazione di reti tematiche nazionali e di sostenere quelle già esistenti per promuovere una migliore partecipazione italiana alla costruzione dello spazio europeo della ricerca biomedica. Questo approccio richiede uno sforzo strategico che deve maturare nella conoscenza approfondita degli strumenti regionali, nazionali ed europei a sostegno della produzione di conoscenza volta a migliorare gli interventi di sanità pubblica in termini di prevenzione, diagnosi e cura. La costruzione di infrastrutture e reti a supporto della ricerca oncologia è particolarmente cogente e attuale come evidenziato da molti documenti di consenso e iniziative destinate a stimolare collaborazione e sinergismo tra attori

pubblici e privati nell'ottica di superare duplicazioni, frammentazioni e carenza di coordinamento.

Lo sforzo dedicato da ACC per affrontare la sfida della costruzione dell'economia basata sulla conoscenza è da intendersi come impegno per rispondere con coerenza alle richieste espresse da una società consapevole di poter vantare il diritto di accesso a cure migliori e personalizzate e avere la garanzia di livelli assistenziali omogenei e di alto livello su tutto il territorio dell'Unione ma soprattutto all'interno dei confini nazionali.

Questo il traguardo ambito da ACC i cui risultati potranno anche essere valutati per un loro possibile trasferimento ad altre applicazioni in patologie differenti a supporto delle reti già programmate e in fase di attivazione.

L'ALLEANZA NAZIONALE PER LE NEUROSCIENZE E LA RICERCA EUROPEA: ANALISI DELLA RICERCA NELLA RETE IRCCS ITALIANA E PROSPETTIVE

Ferdinando Cornelio, Matilde Leonardi
Fondazione IRCCS Carlo Besta, Milano

L'Alleanza Nazionale per le Neuroscienze: la rete IRCCS italiana dell'area neuroscienze

Le malattie neurologiche sono un importante problema di sanità pubblica, colpiscono tutte le età, sono croniche e causa di disabilità e hanno un impatto molto forte sui malati, le loro famiglie, i sistemi politici.

Come riportato recentemente da diversi studi, in Europa le malattie neurologiche sono causa del 35% della disabilità causata da tutte le malattie. Lo studio sul "Burden" dei disordini del cervello riporta, infatti, che gli anni di vita vissuti con disabilità (*Years of Life lived with Disability*, YLD) per causa di una malattia del sistema nervoso ammontano al 50% di tutti gli anni vissuti con disabilità per tutte le malattie, gli anni di vita persi (*Years of Life Lost*, YLL) ammontano al 23% e che il DALY (*Disability Adjusted Life Years*) totale da malattie neurologiche, la misura che somma disabilità e mortalità, ammonta, come detto, al 35% (1). Queste misure riportate in Figura 1, servono per dare un'idea di come le patologie del sistema nervoso, cambiando indicatori che le rilevano, debbano essere una priorità per i Paesi che si interessano della salute delle proprie popolazioni.

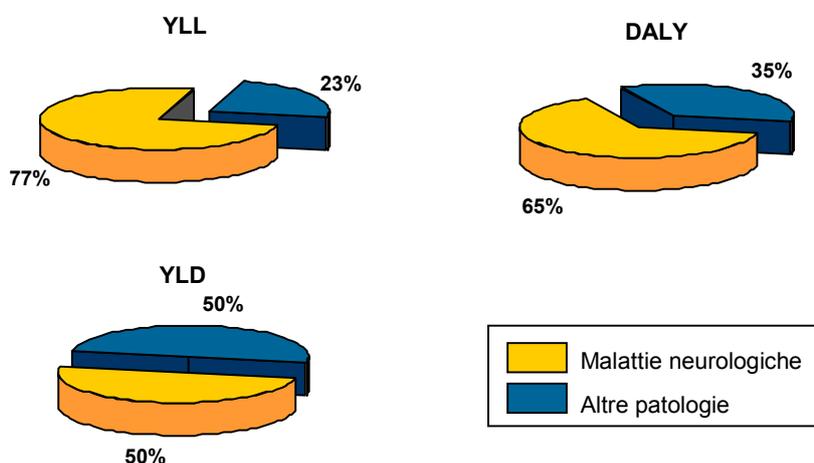


Figura 1. Impatto delle malattie neurologiche

La presa di coscienza dell'importanza, del rilevante impatto e della progressione del ruolo delle malattie neurologiche nel panorama antropologico dell'era moderna, si fonda quindi su alcuni presupposti:

- *Allungamento della vita e il passaggio da uno scenario con prevalenza di malattie trasmissibili ad uno con prevalenti malattie croniche non trasmissibili e il generale invecchiamento della popolazione, la cosiddetta “transizione epidemiologica”* che hanno accresciuto la preoccupazione e le difficoltà di chi deve valutare in maniera globale la salute e la disabilità delle popolazioni.
- *Migliorata capacità diagnostica e sviluppo di nuove tecnologie*
- *Efficacia terapeutica di nuovi trattamenti*
che permettono la cura di molte patologie sebbene ancora, in molti casi, non si arrivi a guarigione.
- *Alto impatto disabilitante e quello di costo/carico complessivo delle malattie neurologiche*
L’aver utilizzato in passato la mortalità come indicatore di salute ha avuto l’effetto di sottovalutare il grado di disabilità che alcune malattie con bassa mortalità hanno. L’uso di indicatori tradizionali ha, infatti, portato a una grave sottostima delle malattie croniche invalidanti, come ad esempio le malattie neurologiche, poiché queste, spesso, non hanno un esito mortale pur comportando, un importante livello di disabilità (2, 3).
- *Allocazione di risorse in ambito sanitario e sociale*
tanto più quando queste scarseggiano, che deve basarsi sull’importanza (o sull’impatto) che la malattia ha sulla popolazione e che spesso ha privilegiato patologie ad alta mortalità ma minor prevalenza (4).
- *Necessità di identificare priorità di salute e di cura*
Il dibattito sulla salute assume oggi infatti una particolare rilevanza poiché, sebbene sia sempre più evidente che investimenti sulla salute di una popolazione sono, di fatto, investimenti sullo sviluppo di questa stessa popolazione, nei paesi ad alta morbilità come l’Italia si assiste sempre più ad una sproporzione tra le possibilità offerte dalla tecnologia e la domanda di salute delle popolazioni che i sistemi non sono in grado di fronteggiare. Viviamo quindi in Paesi, almeno in Europa, che devono fare i conti con una definizione della salute che possa essere utile anche per delineare come la si voglia promuovere, preservare, proteggere, curare. (5)

Insomma definire le malattie neurologiche come una priorità di salute pubblica non è solo un esercizio semantico, ma coinvolge anche l’etica, l’economia e la politica delle popolazioni, se è vero che per politica si possa ancora intendere l’arte con la quale organizzare la vita pubblica.

Questa premessa, coniugata con la certezza che solo un intervento coordinato e in rete possa essere in grado di affrontare questo problema dell’impatto delle malattie neurologiche in Italia, rende fondamentale l’unione delle energie degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) dell’area neuroscienze, così da mettere assieme dalla biologia, alla ricerca clinica e sanitaria e riabilitativa. Questo intervento coordinato e in rete nasce per volontà anche del Ministero della Salute che identifica come scopo dell’alleanza, quello di realizzare e gestire una rete di collaborazione tra gli IRCCS di diritto pubblico e privato con interesse nell’area delle neuroscienze cliniche e di base e della riabilitazione dell’adulto e del bambino, costituendo la riabilitazione l’asse portante pivotale dell’intervento terapeutico delle malattie neurologiche croniche. Nasce così in Italia l’Alleanza per le neuroscienze cliniche e riabilitative. Chi si allinea in questa fase costituente e, peraltro, non esaustiva, sono i seguenti Istituti:

- Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”, Milano (INNCB);
- IRCCS “Centro San Giovanni di Dio”, Brescia (BS);
- Fondazione Istituto Neurologico Mondino, Pavia (Mondino);
- IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo, Neuromed, Pozzilli (Is);

- Istituto per i Neurolesi, Messina (Neurolesi);
- IRCCS Oasi Maria Santissima, Troina (OASI);
- Fondazione Stella Maris, Pisa (S. Maris);
- IRCCS Ospedale San Camillo, Venezia;
- Fondazione Santa Lucia, Roma (S. Lucia);
- Istituto Auxologico, Milano;
- Fondazione Don Gnocchi, Milano (D. Gnocchi);
- Fondazione Maugeri, Pavia (Maugeri);
- Istituto Eugenio Medea, Bosisio Parini (Medea);
- San Raffaele La Pisana, Roma;

Gli scopi dell'Alleanza delle Neuroscienze sono:

- favorire la collaborazione tra IRCCS di diritto pubblico e privato nel contesto delle neuroscienze cliniche e riabilitative al fine di promuovere la collaborazione attiva su comuni progetti di ricerca;
- agevolare lo scambio di informazioni, di conoscenze, di dati, di risultati scientifici, di personale al fine di elevare e uniformare il livello della ricerca italiana e internazionale in tale ambito;
- trasferire i risultati alla pratica clinica e all'SSN;
- promuovere la creazione e la gestione di uno o più "portali informatici", strumentali alla realizzazione delle finalità precedenti, al fine di raccogliere online dati relativi a progetti comuni e definire linee strategiche comuni di ricerca da sviluppare nell'ambito di più ampi scenari nazionali e internazionali, pur nel rispetto delle specificità di ciascuno.

Ricerca europea e l'alleanza italiana per le neuroscienze

Nel contesto internazionale a noi più vicino, il coordinamento e la collaborazione non possono prescindere dalla individuazione di piani d'azione forti e ben strutturati da proporre in ambito europeo con la partecipazione fattiva dell'Italia al Settimo Programma Quadro (7PQ) europeo. Anche l'Italia aderisce alla Strategia di Lisbona promossa dal 2000 dall'Unione Europea che si prefigge, tra gli altri obiettivi, di rendere l'Europa la più dinamica e competitiva economia basata sulla conoscenza entro il 2010 (Commissione Europea 2000).

In questa prospettiva il Ministero della Salute ha intrapreso una serie di azioni che tendono al coordinamento degli IRCCS italiani per definire obiettivi di lavoro comuni nei raggiungimento delle strategie europee.

Anche nell'area dell'Alleanza delle neuroscienze si è fatta quindi una ricognizione delle attività di ricerche svolte dagli IRCCS nell'ambito del Sesto Programma Quadro (6PQ) per poter elaborare una strategia comune nel 7PQ.

Nella primavera 2007 è stato inviato un questionario a tutte le Direzioni Scientifiche degli IRCCS dell'alleanza in neuroscienze per documentare quanti IRCCS hanno presentato progetti nel 6PQ e li hanno vinti, quanti IRCCS sono coordinatori e quanti partner di coordinatori stranieri, in quali aree di ricerca sono stati presentati.

Riguardo alla partecipazione degli IRCCS delle neuroscienze italiane nel 6PQ europeo su 14 IRCCS, 9 sono titolari di progetti e tra questi solo 3 sono anche coordinatori di progetto (Figura 2). Ci sono meno IRCCS del Centro Sud rispetto a quelli dell'area nord ovest, nell'elenco stilato dal Ministero.

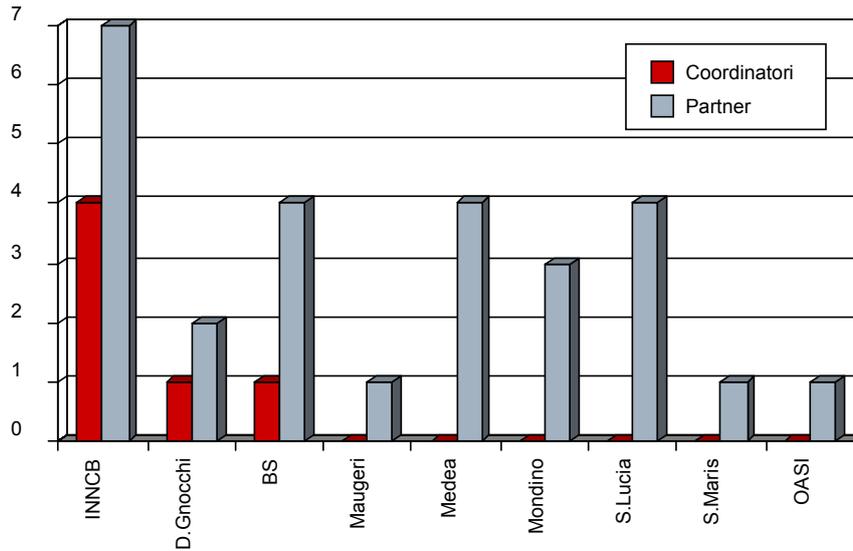


Figura 2. Partecipazione degli IRCCS delle neuroscienze italiane a progetti presentati nell'ambito del 6PQ

Dividendo la presenza dei progetti vinti dagli IRCCS italiani neuroscienze e riabilitazione per le diverse aree del 6PQ e sottolineando le aree principali sviluppate dagli IRCCS italiani, si rileva uno sbilanciamento verso l'area dove erano presenti più *call* relative ai temi più vicini alle neuroscienze. Il 48% ha infatti presentato, vinto e lavorato su progetti nell'area *Life Science Health* (LSH), il 23% nell'area *Information Society Technology* (IST), il 10% dei progetti nell'area *New and Emerging Science and Technology* (NEST), il 10% nell'area delle azioni di mobilità dei ricercatori Marie Curie, il 6% sono stati progetti nell'area *Information Technology* (IT) e infine il 3% nell'area *Food* (Figura 3).

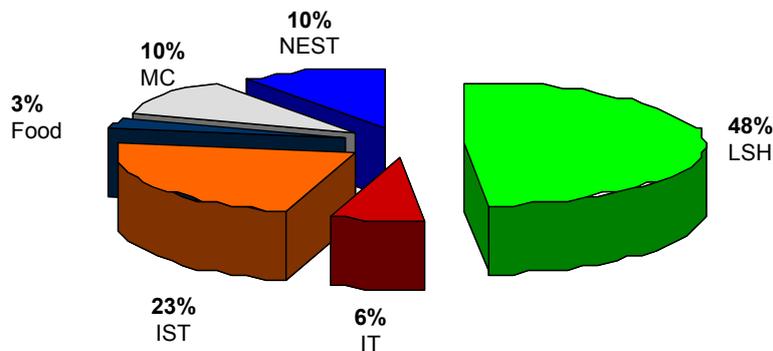


Figura 3 partecipazione degli IRCCS delle neuroscienze italiane a progetti presentati nelle differenti aree del 6PQ

Di questo dato va sottolineato come, nonostante la capacità di ricerca sia molto elevata, questa non si manifesti in capacità di attrazione dei ricercatori attraverso le azioni Marie Curie che sono, invece, uno strumento per lo scambio e la crescita dei ricercatori che, nel 6PQ, è stato molto sfruttato da paesi diversi dall'Italia.

Nell'ambito delle aree del 6PQ nelle quali gli IRCCS hanno vinto progetti, si possono evidenziare i temi principali per i quali i diversi Istituti hanno svolto le ricerche.

I temi sviluppati dagli IRCCS nella ricerca del 6PQ sono i seguenti:

- Epilessia
- Alzheimer e demenze
- Malattie ereditarie degenerative
- Miastenia
- Prioni
- Ictus
- Eemicrania
- Malattie rare
- Imaging
- Bioinformatica

È chiaro che questi temi riflettono l'eccellenza della ricerca italiana nel settore neuroscienze e riabilitazione, anche se molte altre sono le aree in cui gli Istituti italiani sono forti, che non sono rappresentate da progetti europei vinti ma che possono essere competitive. Una maggior sinergia tra temi italiani supportati da fondi nazionali e temi europei, potrebbe essere utile per condividere gli sforzi che, in alcuni settori della ricerca, sono molto costosi e non sostenibili da un Istituto solo o da un solo Paese.

Quale coordinamento internazionale per gli IRCCS di neuroscienze e neuro-riabilitazione nel 7PQ?

Perché la ricerca europea è importante? Anche per il 7PQ, l'Unione Europea ha voluto ridefinire l'importanza di una ricerca comune ed ha sottolineato alcuni punti. Fare ricerca europea è importante per unire le risorse, raggiungere una massa critica, garantire la complementarità e la interoperabilità delle scienze e far lievitare e crescere gli effetti degli investimenti, pubblici e privati, rinforzandoli. È inoltre importante fare ricerca europea per promuovere la circolazione, la crescita e la carriera di ricercatori. E infine è fondamentale per garantire una base per affrontare a livello coordinato europeo alcune sfide politiche, per il coordinamento di politiche di ricerca nazionali e per garantire una comparazione efficace della ricerca. Gli scopi del 7PQ restano in linea con la strategia di Lisbona e sono costruiti rinforzando sia gli sforzi già fatti nei precedenti programmi quadro e, in particolare, il 6PQ, sia perché è necessario sempre più garantire investimenti in ricerca di eccellenza per diventare leader nella ricerca mondiale (6).

Il 6PQ riunisce, quindi, tutte le iniziative dell'UE collegate alla ricerca che hanno un ruolo fondamentale per raggiungere gli obiettivi di crescita, competitività e occupazione.

I vasti obiettivi del 7PQ, come già detto in altri capitoli, sono stati raggruppati in quattro gruppi strutturali articolati in vari programmi specifici:

- Cooperazione: Ricerca in collaborazione (10 temi)
- Idee: Ricerca di frontiera
- Persone: Azioni Marie Curie
- Capacità: Capacità di ricerca (include, tra l'altro Infrastrutture di ricerca, Ricerca a beneficio delle Piccole e Medie Imprese, Attività di Cooperazione Internazionale ecc.)

Gli obiettivi generali della ricerca nell'area Salute sono i seguenti:

- migliorare la salute dei cittadini europei;
- aumentare la competitività delle industrie e dell'economia connesse alla salute;

- identificare temi di salute rilevanti, incluse le epidemie;
- affrontare in maniera trasversale temi strategici quali la salute dei bambini e l'invecchiamento della popolazione.

La ricerca italiana degli IRCCS, e in particolare di quelli dell'Alleanza di neuroscienze, può affrontare tutti questi temi, sebbene in particolare il tema *dell'invecchiamento della popolazione* si presti ad ampie azioni coordinate che vadano dalla ricerca di base alla diagnostica alla clinica e infine, con approccio traslazionale alla riabilitazione e cura. La cosiddetta compressione della morbilità, cioè l'aumento delle patologie all'aumentare dell'età, vede le malattie neurologiche tra le più disabilitanti dell'anziano e la ricerca ancora molto deve fare per debellare patologie come quelle neurodegenerative.

Guardando alle diverse aree di ricerca, ci sembra importante qui sottolineare una lista di possibili aree che sono uscite nelle prime *call* del 7PQ, o che usciranno nelle *call* successive, per le quali gli IRCCS delle neuroscienze possono apportare un buon contributo e in cui sarebbe auspicabile una partecipazione.

Nell'area Cooperazione vi sono 10 temi che saranno finanziati nelle diverse *call* e nelle quali la rete può provare a partecipare attraverso le competenze che ogni Istituto ha, sono evidenziate in corsivo le aree di maggior interessa per l'alleanza:

- Salute;
- Prodotti alimentari, agricoltura e biotecnologie;
- Tecnologie dell'informazione e della comunicazione (*Information and Communication Technology, ICT*);
- Nanoscienze, nanotecnologie, materiali e nuove tecnologie di produzione (NMT);
- Energia;
- Ambiente (compresi i cambiamenti climatici);
- Trasporto (compreso l'aeronautica);
- Scienze socioeconomiche e scienze umane;
- Sicurezza;
- Spazio.

Nell'ottica di favorire lo sviluppo della ricerca italiana attraverso azioni sinergiche con la Ricerca Europea e con i temi ivi proposti, si sottolineano in questo articolo alcune aree che, sino al 2013, potranno essere oggetto di *call* e che, in linea con l'esperienza e competenza dei nostri IRCCS, potrebbero essere temi molto interessanti per diversi Istituti:

- *Aging and related issues*;
- *Memory loss*;
- *Rare diseases*;
- *Integrating biological data and processes: large scale data gathering*;
- *Restorative therapies*;
- *Detection, diagnosis, monitoring*;
- *Bioinformatica*;
- *New strategies of investigation on neurodegenerative disorders*.

Al giugno 2007 gli IRCCS di area Neuroscienze hanno presentato numerosi progetti che, al momento della scrittura di questo articolo, sono ancora in valutazione. Nell'area Salute sono stati presentati 26 progetti, 16 nell'area ICT, 2 nell'area Nanotecnologie, 1 nell'area Prodotti alimentari, agricoltura e biotecnologie, 5 nell'area Idee e infine 1 progetto Marie Curie. Il trend è comunque positivo anche se alla luce dell'indagine fatta dal Ministero della Salute si sono evidenziati alcuni punti su cui si deve lavorare nei prossimi mesi per ovviare a lacune rimediabili e per rinforzare strategie che non possono che produrre il bene del singolo Istituto, ma anche della Rete nel suo complesso.

Dalle informazioni raccolte e dai dati riportati al Ministero della Salute, al giugno 2007, emerge che sono pochi gli IRCCS coordinatori e molti tendono a partecipare come partner. Questo dato non deve trascurato poiché, sebbene il coordinamento del progetto sia molto complesso, questo genera un ritorno sia di risultati che di forza contrattuale con altri paesi che inevitabilmente quando si è partner non si può avere. Probabilmente il primo dato è connesso al secondo e cioè che i 14 IRCCS di neuroscienze e riabilitazione hanno quasi tutti una struttura interna di supporto a ricercatori, ma di entità molto variabile tra centro e centro. Il supporto amministrativo per il management è quindi un punto cruciale e deve essere rinforzato di pari passo con la crescita dei ricercatori, per essere di supporto agli stessi. Nel 7PQ il management di progetto, che include la rendicontazione ma non solo, è uno dei punti cruciali per il successo e la tenuta e andrà considerata una strategia per quegli IRCCS che a oggi sono sprovvisti di struttura amministrativa competente per supportare la ricerca europea. Un altro punto debole evidenziato nelle proposte mandate alla prima *call* è il basso coinvolgimento di piccole e medie industrie (*Small-Medium Enterprises, SME*). Questo era già un problema nel 6PQ che, però ha riguardato molti Paesi, non solo l'Italia. Sarebbe opportuna una interazione migliore con alcune SME che in area neuroscienze e neuroriabilitazione non possono che beneficiare dal lavorare con gli IRCCS. Si evidenziano inoltre pochi progetti presentati nelle aree ICT e nanotecnologie. Indubbiamente questo va analizzato meglio per capire se questa debolezza riflette una reale mancanza di ricerca in questi settori da parte dei nostri IRCCS italiani, o invece non si siano trovate *call* adeguate per poter introdurre temi sui quali stiamo lavorando nel nostro Paese. L'ultimo punto che emerge dalla ricerca fatta per il Ministero è che gli IRCCS di neuroscienze hanno presentato un numero troppo basso di progetti Marie Curie. Come già evidenziato nell'analisi dei dati del 6PQ la mobilità dei ricercatori è un punto cruciale per l'Unione Europea che nel 7PQ ha dotato questa area di maggiori fondi rispetto al precedente programma quadro. Bisogna evitare nel 7PQ il basso trend del 6PQ e puntare a progetti Marie Curie per garantire che l'attrattiva della nostra ricerca possa essere supportata dai fondi europei con molti ricercatori in entrata, e non solo in uscita.

ERA-Net per gli IRCCS dell'Alleanza: l'obiettivo di un coordinamento internazionale per IRCCS di neuroscienze e neuro-riabilitazione nel 7PQ

Il piano ERA-Net (Collegare in rete lo Spazio europeo della ricerca) è attuato secondo un approccio dal basso verso l'alto (*bottom-up*), nel senso che non è data preferenza ad uno specifico tema di ricerca rispetto agli altri. Le attività di coordinamento previste nell'ambito del piano possono essere intraprese in tutti i settori scientifici e tecnologici, comprese le scienze sociali e le scienze umane. Il piano ERA (Spazio europeo della ricerca-SER) -NET è stato elaborato allo scopo di fornire sostegno al coordinamento e all'avvio reciproco di programmi di ricerca regionali e nazionali. L'approccio al coordinamento può essere graduale, nel senso che i partner possono iniziare con l'attuare azioni esplorative per poi stabilire in un secondo momento programmi di ricerca congiunti. Nel 7PQ, i progetti esistenti già dal 6PQ sono incoraggiati a proseguire, e si è ampliato il piano ERA-Net. È incoraggiata la partecipazione di ministeri nazionali e regionali attualmente impegnati a elaborare programmi di ricerca, allo scopo di incentivare i paesi meno presenti a partecipare attivamente allo sviluppo del SER attraverso i progetti ERA-Net (6).

Alla luce delle osservazioni fatte, si ritiene che un progetto possibile per gli IRCCS della Alleanza delle neuroscienze e della neuroriabilitazione, possa essere la presentazione di un

ERA-Net, con il coordinamento del Ministero della Salute che coordina le azioni e le promuove per i prossimi 18 mesi. Di questi, 10 mesi di lavoro servono agli IRCCS per identificare una ricerca innovativa da condividere; l'area su cui costruire un ERA-Net potrebbe essere se non in area Salute in ambito sociale, dove forse c'è meno competizione e dove, meglio che altrove, si potrebbero unire le competenze diverse degli IRCCS in Rete, evidenziando così l'aspetto traslazionale caratteristico della ricerca degli IRCCS.

I Fondi italiani potrebbero provenire da fonti apposite, da identificarsi a cura del Ministero della Salute. È necessaria, in questa fase preparatoria, una stretta collaborazione tra Direzioni Scientifiche, responsabili ricerca internazionale in coordinamento con ricercatori degli IRCCS e, in questo senso, l'Alleanza funge da coordinatore sinergico unendo le forze di tutti. Contestualmente il Ministero della Salute instaura delle collaborazioni tra Ministeri italiani, tra Ministero e regioni, e tra italiani e stranieri. In queste fasi è necessario anche il coinvolgimento della Commissione Europea per favorire un lavoro di lobbying assieme a partner europei. Il Ministero della Salute ha e gestisce responsabilità di coordinamento intra ed extra nazionale. Lavorando con questa *roadmap* è presumibile che sia possibile la presentazione di un ERA-Net degli IRCCS dell'Alleanza nel 2008/ 2009.

Il Commissario Europeo per la Scienza e la Ricerca Janez Potocnik sottolinea l'importanza di iniziative quali le ERA-Net e l'articolo 169 per il futuro della competitività europea: "Se l'Europa vuole continuare a essere competitiva in un'economia sempre più globalizzata e mantenere in vita il proprio modello di società, l'unica alternativa è diventare un'energica società della conoscenza. I programmi europei per la ricerca rappresentano un motore importante e cruciale in tal senso, ma sono solamente una delle tante componenti. In fin dei conti, la condivisione delle nostre risorse si rivelerà il sistema più efficace per distinguerci nel modo più radicale e duraturo possibile" (7).

Crediamo che si possa condividere questa affermazione applicandola anche ai nostri IRCCS di neuroscienze e riabilitazione che hanno la possibilità di mostrare l'eccellenza dei singoli Istituti moltiplicandola nella ricerca europea, con la sinergia che il Ministero della Salute si auspica.

Bibliografia

1. Olesen J, Leonardi M The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol* 2003;10(5):471- 7.
2. Murray CJL, Lopez AD (Ed.). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996. (Global Burden of Disease and injury Series, Vol. I).
3. World Health Organization. Atlas: Country resources for neurological disorders 2004. Geneva: WHO; 2004.
4. Jonsson B, Olesen J (Ed.). A review of European studies on the economic burden of brain diseases. *Eur J Health Econ* 2004;(5):S1.
5. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenger. Geneva: WHO; 2006.
6. Commissione delle Comunità Europee. *Libro Verde. Nuove prospettive per lo Spazio europeo della ricerca*. Brussels: European Commission; 2007. (COM(2007) 161 definitivo).
7. Potocnik J. Research and the structuring of the Lisbon vision. (SPEECH/07/274) Date: 03/05/2007.

SECONDA PARTE

**Partecipazione italiana alle infrastrutture
e ai programmi di ricerca transnazionali
per l'integrazione della ricerca biomedica in Europa**

CONTRIBUTO DELL'AGENZIA PER LA PROMOZIONE DELLA RICERCA EUROPEA ALLA REALIZZAZIONE DA PARTE DELL'ITALIA DELLO SPAZIO EUROPEO DELLA RICERCA

Caterina Buonocore

National Contact Point Tema "Salute", Agenzia per la Promozione della Ricerca in Europa, Roma

APRE (Agenzia per la Promozione della Ricerca Europea) è un ente no profit che ha come obiettivo principale quello di promuovere e incrementare la partecipazione italiana ai programmi di ricerca e sviluppo tecnologico dell'Unione Europea, dando in tale modo ampia diffusione della politica per la ricerca europea sul territorio nazionale. Lo Spazio Europeo della Ricerca (SER) costituisce il fulcro di questa importante politica sulla quale l'Unione Europea ha scommesso.

Nella comunicazione "Verso uno spazio europeo della ricerca" (COM(2000) 6) della Commissione Europea al Consiglio, al Parlamento europeo, al Comitato economico e sociale e al Comitato delle regioni, sono indicati chiaramente i tre concetti cardine del SER, considerate anche come linee strategiche:

- la creazione di "un mercato interno" della ricerca (vero spazio di libera circolazione della conoscenza, dei ricercatori e delle tecnologie) destinato a rafforzare la cooperazione, incentivare la concorrenza e ottimizzare l'assegnazione delle risorse;
- una ristrutturazione del tessuto europeo della ricerca, che consiste essenzialmente nel miglioramento del coordinamento delle attività e delle politiche di ricerca nazionali (queste rappresentano in effetti la maggior parte delle ricerche svolte e finanziate in Europa);
- lo sviluppo di una politica europea che non si limiti al mero finanziamento di attività di ricerca, ma che comprenda anche tutti gli aspetti delle altre politiche nazionali ed europee legate al settore della ricerca.

APRE, nello svolgimento delle proprie attività, contribuisce all'attuazione di tali strategie sul territorio italiano, offrendo servizi di informazione, formazione e assistenza sul Programma Quadro per la ricerca e lo sviluppo tecnologico, potenziando la competitività del sistema ricerca Italia. Inoltre, grazie alla nomina del Ministero dell'Università e della Ricerca, APRE ospita tutti i *National Contact Point*, una rete europea tematica voluta fortemente dalla Commissione Europea. Tale ruolo garantisce la possibilità di fornire al mondo della ricerca italiana informazioni tempestive da parte della Commissione e la possibilità di facilitare collaborazioni internazionali. Non da ultimo APRE, presente nel panorama istituzionale italiano dal 1989, svolge il ruolo di veicolo di raccolta dei *desiderata* dei ricercatori che vengono forniti ai nostri delegati.

Per ulteriori informazioni su APRE consultare il suo sito ufficiale (<http://www.apre.it/>)

GRANDI INFRASTRUTTURE DI RICERCA EUROPEE E ROADMAP DELLO EUROPEAN STRATEGIC FORUM ON RESEARCH INFRASTRUCTURES (ESFRI)

Carlo Rizzuto
Elettra Laboratory, Sincrotrone, Trieste

Partendo da una definizione generale, il termine “Infrastrutture di Ricerca” si riferisce a impianti e risorse che forniscono servizi essenziali alla comunità di ricerca. Queste Infrastrutture possono essere a “singolo sito” (risorsa singola in una singola località), oppure “distribuite” (una rete di risorse tra loro complementari), e il loro accesso può avvenire direttamente o tramite rete elettronica. Come esempi si possono citare installazioni singole di grande dimensione, collezioni, ambienti naturali speciali (habitat), biblioteche e basi dati, reti integrate di installazioni complementari, reti di calcolo, ecc. Un’infrastruttura di ricerca deve essere capace di fornire un servizio per una comunità scientifica più ampia di quella locale, e, a livello europeo, sono di interesse quelle infrastrutture che, in termini di qualità tecnico/scientifica e di capacità di attrarre e servire ricercatori provenienti da più Paesi, contribuiscono a rendere l’ambiente scientifico europeo attraente e competitivo nel confronto mondiale.

La crescita nel numero di ricercatori e della complessità ed estensione della frontiera della Ricerca si riflette anche sulla necessità di un continuo miglioramento delle Infrastrutture esistenti e di acquisizione di nuove infrastrutture che siano competitive a livello internazionale. Questo comporta costi rapidamente crescenti che nessun Paese europeo può sostenere da solo e da questo deriva la necessità di sviluppare un approccio più coordinato che ottimizzi la spesa e migliori la qualità complessiva. Per questa ragione, il consiglio dei Ministri europei, nel 2002, ha istituito lo *European Strategic Forum on Research Infrastructures* (ESFRI), (<http://cordis.europa.eu/esfri/home.html>), composto da rappresentanti dei Ministri della Ricerca degli Stati membri e associati dell’Unione Europea, e da un rappresentante della Commissione Europea, la quale fornisce anche la segreteria del Forum. ESFRI è indipendente dalla Commissione e opera come *advisor* sia ai Governi che alla Commissione.

Il Forum sviluppa un approccio coerente nelle decisioni politiche degli Stati e della UE sulla costruzione, aggiornamento (e/o dismissione) delle Infrastrutture di Ricerca. In particolare opera come incubatore per agevolare le iniziative multilaterali e le negoziazioni internazionali volte a migliorarne l’utilizzo e lo sviluppo, in una visione a lungo termine che costruisca una politica europea in questo campo.

Su indicazione del Consiglio Competitività (25-26 novembre 2004), ESFRI ha preparato una prima *roadmap* europea per infrastrutture nuove (o fortemente rinnovate) che rispondano, nella prospettiva dei prossimi 10-20 anni, alle necessità scientifiche di interesse pan-europeo. Questa *roadmap* è mirata a fornire uno strumento per le decisioni politiche nazionali e comunitarie, e la sua prima edizione è stata pubblicata nell’ottobre 2006.

Questa *roadmap* è il risultato di due anni di intenso lavoro che ha coinvolto circa 1.000 esperti di alto livello, provenienti da tutti gli Stati membri e associati e dai differenti settori e comunità scientifiche, garantendo al prodotto finale credibilità e qualità.

Essa copre, a differenza di analoghe *roadmap* di singoli Paesi europei e non europei, tutti i settori scientifici. Questi sono stati analizzati e valutati, sia nel loro contesto che per le singole proposte, da esperti operanti in 15 gruppi specifici, coordinati tramite tre Gruppi di Lavoro,

rispettivamente per le Scienze fisiche e dell'Ingegneria; le Scienze biologiche e mediche, e le Scienze sociali e umane. I risultati sono stati articolati in sette settori principali:

- Scienze sociali e umane;
- Scienze ambientali;
- Energia;
- Scienze biomediche e della vita;
- Scienze dei materiali;
- Astronomia, Astrofisica, Fisica nucleare e Fisica delle particelle;
- Calcolo e trattamento dei dati.

La *roadmap*, che contiene la descrizione prospettiva dei singoli settori e la sintesi dei progetti è consultabile sul sito ESFRI: <http://www.cordis.europa.eu/esfri/>. I progetti di diretto interesse per le scienze biomediche comprendono l'*upgrade* dell'Istituto Europeo di Bioinformatica e iniziative nella biologia strutturale, nelle biobanche, nell'utilizzo dei modelli biologici (in particolare il topo) e per la ricerca translazionale. Altri progetti di interesse sono collegati con l'ambiente (*Lifewatch*) e con le scienze dei materiali (es. biocristallografia).

Le oltre 200 proposte iniziali sono state presentate dai vari Paesi e tra esse sono stati identificati, attraverso varie fasi di valutazione, 35 progetti che, oltre ad avere la qualità e l'impatto scientifico di livello internazionale, richiederanno un coinvolgimento di più Stati per essere realizzati. Si è ora in fase di negoziazione tra Stati e la *roadmap* dovrà facilitare il processo decisionale da parte degli Stati membri e della Commissione Europea, con la possibilità offerta ad essi di prendere l'iniziativa su progetti tra loro complementari, facilitando le decisioni da parte dei Ministri.

I progetti inseriti nella *roadmap* potranno essere avviati integrando finanziamenti nazionali e/o strutturali con finanziamenti specifici nell'ambito del Settimo Programma Quadro (7PQ) di Ricerca e Sviluppo Tecnologico, che include un fondo di garanzia per la Banca Europea degli Investimenti (BEI). Molti progetti hanno una programmazione che copre più decenni. In ogni caso è essenziale che, sin dall'inizio, si presti attenzione alla sostenibilità del finanziamento lungo tutto l'arco di vita di un progetto e non solo all'investimento capitale iniziale.

Come stimolo alla fase preparatoria che permetta di definire le partecipazioni e facilitare l'avvio dei progetti, la Commissione ha emesso un primo bando, nell'ambito del programma specifico "Capacities" del 7PQ, per finanziare le attività che servono a portare i progetti al livello di maturità legale e finanziaria necessaria per la loro effettiva realizzazione.

Alcuni progetti nella *roadmap* sono di dimensioni e obiettivi tali da richiedere un approccio globale. ESFRI ha avviato un dialogo con il *Global Science Forum* dell'OCSE per l'identificazione, la programmazione, la discussione e il monitoraggio di tali progetti.

La *roadmap*, proprio per la sua innovatività, non può considerarsi completa o definitiva, ma ha permesso di stimolare gruppi, non ancora strutturati e orientati all'utilizzo di Infrastrutture aperte internazionalmente, ad individuare iniziative pan-europee che possano essere incluse in edizioni future. In particolare, durante la sua preparazione, gli esperti hanno identificato proposte emergenti. Per questa ragione essa verrà aggiornata periodicamente e le sue revisioni consentiranno agli Stati membri e alla Commissione Europea di identificare ulteriori progetti prioritari da sostenere a livello nazionale e comunitario.

Il Consiglio Competitività del 21-22 maggio 2007 sulle "Infrastrutture di Ricerca nello Spazio Europeo della Ricerca", nel riconoscere l'eccellente lavoro svolto per realizzare una prima *roadmap* europea in questo settore, ha raccomandato ad ESFRI di procedere ad un regolare aggiornamento della *roadmap* stessa, al fine di far fronte alla rapida evoluzione dei bisogni scientifici e tecnologici. Per questa ragione, il processo che porterà al primo aggiornamento della *roadmap* è già stato avviato. ESFRI ha provveduto al rinnovo dei 3 Gruppi

di Lavoro esistenti e ne ha costituito un quarto per coordinare la scelta delle infrastrutture per la ricerca sull'Ambiente.

Le nuove proposte devono essere sottoposte attraverso i rappresentanti nazionali in ESFRI entro novembre 2007 (cfr. *Timetable e Procedures* su <http://cordis.europa.eu/esfri/roadmap.htm>) e l'obiettivo è di definire e pubblicare la seconda edizione della *roadmap* entro l'ottobre 2008.

INFRASTRUTTURA EUROPEA INSTRUC (INTEGRATED STRUCTURAL BIOLOGY INFRASTRUCTURE)

Ivano Bertini

Centro Risonanze Magnetiche (CERM), Università di Firenze, Firenze

Una delle grandi sfide che la biologia oggi si trova ad affrontare è la combinazione sinergica della biologia strutturale integrata con la biologia cellulare. Questa integrazione offre opportunità per il sezionamento a livello atomico della cellula da ricostituire in sistemi funzionali. La biologia strutturale può quindi evolvere dallo studio delle singole proteine allo studio dei sistemi cellulari di maggiore complessità; insieme alla biologia cellulare e dei sistemi, si può ottenere una dettagliata descrizione della funzione cellulare.

Questo sforzo dipende dalla fusione delle conoscenze strutturali a diversi livelli di risoluzione. Le tecniche coinvolte comprendono la Risonanza Magnetica Nucleare (NMR), i raggi X e la cristallografia elettronica e la microscopia elettronica e ottica. Per combinare le informazioni ottenute vengono usati strumenti di *modelling* matematico, tecniche di biologia cellulare all'avanguardia forniscono un ritratto dinamico di processi chiave.

Nuove strutture di ricerca devono essere sviluppate per facilitare la comprensione delle reti molecolari e dei processi dai quali dipendono le cellule. L'Europa è già a buon punto: la sua comunità di biologia strutturale ampia e innovativa è riconosciuta a livello internazionale e ben organizzata per collaborazioni pan-europee. Al momento, l'Unione europea finanzia quindici progetti di biologia strutturale integrata.

Uno degli ultimi progressi nelle risorse europee di biologia strutturale è la *European Infrastructure for Integrated Structural Biology* (INSTRUCT), basata sulla creazione di nuovi centri e il potenziamento di quelli esistenti. I centri coinvolti svilupperanno conoscenze e strumentazione complementari a seconda delle loro aree di interesse individuale, mantenendo allo stesso tempo un insieme universale di tecnologie fondamentali. Il progetto INSTRUCT è sostenuto dalla Commissione Europea all'interno del Settimo Programma Quadro per la Ricerca (7PQ).

Il Progetto INSTRUCT è composto da 13 *core partner*, inclusi tre dall'Italia. Più di settanta gruppi associati hanno già espresso interesse a partecipare alla fase preparatoria del progetto INSTRUCT che si prevede durerà due anni. Il partecipante scientifico italiano è il Consorzio Interuniversitario Risonanze Magnetiche di Metalloproteine Paramagnetiche (CIRMMP). Il CIRMMP fu fondato nel 1994 tra le università di Firenze, Bologna e Siena per sviluppare e coordinare l'utilizzo di risorse scientifiche, in particolare per lo studio di metalloproteine e metalloenzimi paramagnetici. Il CIRMMP gestisce e in parte possiede uno dei laboratori di risonanza magnetici meglio attrezzati al mondo, il Centro di Risonanze Magnetiche (CERM).

La fase preparatoria iniziale durerà due anni (2007-2009) e avrà un costo di 50 M €. La fase di costruzione è prevista per gli anni 2010-2013 (250 M €) in operazione dal 2008-2013 con un costo annuo di 25 M €.

Questo grande investimento nell'infrastruttura è necessario per mantenere la competitività dell'Europa nella sua divisione *core* di biologia al passo con i continui progressi della tecnologia. La biologia strutturale è all'interfaccia con le scienze fisiche ed è un'importante disciplina motore per grandi infrastrutture come i sincrotroni, fonti di neutroni e *free electron laser* a raggi X. Negli ultimi anni è aumentata la potenza e la complessità di altre metodologie

core di biologia strutturale, particolarmente risonanza magnetica nucleare (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) e microscopia elettronica (*Electron Microscopy*, EM). Questa tendenza sta continuando e aumentano le spese per attrezzature ed esigenze delle infrastrutture associate di sostegno. Al momento gli stati membri UE progettano queste infrastrutture, ma per massimizzare il ritmo di sviluppo è necessario il coordinamento tra i paesi europei per affrontare gli aspetti finanziari, legali, *open access* e scientifici.

Lo sviluppo scientifico è guidato da domande biologiche relative alla salute umana (es. cancro, malattie infettive, interazioni *host-pathogen*) e problemi ambientali (es. adattamento della vita a condizioni estreme come la presenza di alte/basse temperature, metalli pesanti, radiazioni o molecole tossiche). Ogni Centro avrà uno specifico tema biologico, avendo cura di preservare complementarità, originalità e rilevanza.

I Centri saranno aperti al mondo accademico e industriale europeo, e offriranno, sulla base di progetti, accesso alle strutture di produzione e sperimentazione. La ricerca guidata dal gruppo di infrastrutture INSTRUCT e i relativi bisogni di strumentazione di alta precisione saranno una sfida all'industria europea e incoraggeranno lo sviluppo industriale, particolarmente quello delle società bio-pharma. Un'attenzione particolare sarà data all'incoraggiamento di imprese medio-piccole (SME).

Il progetto INSTRUCT includerà anche un programma di formazione interdisciplinare in biologia, chimica e fisica attinente alle conoscenze necessarie in biologia strutturale.

L'infrastruttura, attraverso la promozione dell'integrazione della biologia strutturale per la generazione di dati strutturali multi-livello e la trasformazione di questi dati in conoscenze funzionali, fornirà un'ossatura centrale per la biologia e la farmaceutica del 21° secolo.

INFRASTRUTTURA EUROPEA EATRIS (EUROPEAN ADVANCED TRANSLATIONAL RESEARCH INFRASTRUCTURE IN MEDICINE)

Maria Ferrantini, Franca Moretti, Filippo Belardelli
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Negli ultimi venti anni la ricerca biomedica ha compiuto enormi progressi nella comprensione dei meccanismi alla base della eziologia delle principali patologie umane. Tuttavia non si è assistito ad un altrettanto considerevole utilizzo del potenziale che tale aumento delle conoscenze porta con sé dal punto di vista sia sanitario che economico. Infatti, a dispetto dei progressi delle scienze della vita e dei crescenti investimenti dell'industria farmaceutica e nel settore delle biotecnologie, si registra un crescente distacco tra la produzione di nuova conoscenza e la sua traduzione in nuovi farmaci e applicazioni terapeutiche. Tale situazione appare molto più pronunciata in Europa che negli Stati Uniti ed ha subito una tendenza all'aumento nella maggior parte dei paesi europei a causa della crescita della domanda sanitaria e della riduzione delle risorse finanziarie a disposizione delle strutture ospedaliere.

La traduzione dei risultati della ricerca in strategie innovative per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento di patologie comuni, per le quali terapie efficaci sono spesso assenti, rappresenta attualmente una delle sfide maggiori sia per la ricerca e l'industria biomedica europea sia per l'economia dei servizi sanitari, e quindi più in generale per l'ERA (*European Research Area*). Uno degli ostacoli principali è rappresentato dalla carenza e dalla frammentazione dell'infrastruttura e del know-how della ricerca di base e clinica, che determinano inutili ritardi e difficoltà. Tale situazione preclude lo sviluppo di farmaci innovativi e nuove strategie diagnostiche, con serie conseguenze per la salute pubblica e per l'industria biomedica e sanitaria in Europa. Infatti, un efficiente processo di trasferimento delle scoperte della ricerca allo sviluppo industriale è un elemento essenziale per mantenere la competitività europea nel settore dell'industria biomedica e sanitaria.

Sulla base di tali considerazioni, la realizzazione di un'ampia infrastruttura per la ricerca traslazionale che colleghi e impegni ricercatori di base e clinici così come forti partner industriali assume un'importanza strategica. L'obiettivo ultimo di EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*) è di colmare le attuali distanze tra tali attori mediante lo sviluppo di un'infrastruttura che includa le componenti pre-cliniche e cliniche necessarie per sostenere lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche o terapeutiche in tutte le fasi del processo biomedico di ricerca e sviluppo.

EATRIS: struttura e attività previste

EATRIS prevede la realizzazione di una infrastruttura pan-europea basata su una rete di centri per la ricerca traslazionale distribuiti in tutta l'Europa. Tale infrastruttura sarà di supporto ad un più veloce ed efficiente processo di traduzione dei risultati della ricerca nello sviluppo di

strategie innovative per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di patologie di particolare rilevanza per gli stati membri europei e ad alto impatto sanitario ed economico.

La realizzazione di EATRIS è prevista in due fasi successive: una fase preparatoria per la definizione di un “master plan” per la costituzione e la modalità operativa dell’infrastruttura durante la successiva fase di costruzione. Tale piano comprenderà anche concetti per la formazione della prossima generazione di ricercatori traslazionali nel settore della biomedicina.

Gli utenti di EATRIS dovranno essere ricercatori biomedici e clinici afferenti ad università, istituzioni di ricerca o SME (*Small-Medium Enterprises*: piccole-medie imprese) che necessitano dell’uso dell’infrastruttura per superare ostacoli specifici e far progredire i propri progetti di ricerca dalla fase di scoperta alla fase di sperimentazione pre-clinica e clinica. EATRIS consentirà agli utenti di avere accesso, attraverso i centri afferenti all’infrastruttura, a:

- strutture *state of the art* per la sperimentazione in modelli animali finalizzata a studi di validazione pre-clinica;
- laboratori per lo screening di piccole molecole per l’identificazione e la caratterizzazione di nuovi bersagli di farmaci;
- strutture per *imaging* ad alta risoluzione per studi di validazione pre-clinica e clinica;
- coorti di popolazioni e di pazienti per specifiche patologie, per lo sviluppo e la validazione di strategie diagnostiche e terapeutiche innovative;
- laboratori in *Good Manufacturing Practice* (GMP) centralizzati per lo sviluppo di bioprocessi e la preparazione di biofarmaci;
- strutture per la conduzione di studi clinici di fase I.

In questo modo EATRIS intende offrire un pacchetto unico di servizi per i ricercatori europei comprendente sia l’accesso a strutture “state of the art” necessarie per la ricerca traslazionale sia servizi di consulenza da parte di esperti. L’infrastruttura EATRIS comprenderà tutte le strutture necessarie per valutare la sicurezza e l’efficacia di potenziali nuovi farmaci in tutte le fasi comprese tra la ricerca di base e la sperimentazione clinica di fase I. I servizi di consulenza comprenderanno la valutazione delle basi scientifiche, pareri su aspetti sia regolatori sia di proprietà intellettuale, “benchmarking” riguardo alle tecnologie esistenti, rischi potenziali, potenziale di mercato, costi, esigenze sanitarie e aspetti etici.

Inizialmente, EATRIS coprirà le seguenti cinque patologie: cancro, malattie metaboliche, disturbi neurologici, malattie cardiovascolari e malattie infettive. Per ciascuna di esse, uno o più centri assumeranno la responsabilità di offrire alla comunità della ricerca biomedica l’infrastruttura essenziale per la ricerca traslazionale. Una estensione ad altre patologie è prevista successivamente al consolidamento di EATRIS.

Obiettivi della fase preparatoria di EATRIS

Durante la fase preparatoria propedeutica alla futura costruzione della infrastruttura pan-europea, si prevede che venga definito e concordato tra le diverse organizzazioni coinvolte, istituzioni scientifiche, ministeri e enti finanziatori, un piano per la costruzione e il funzionamento della infrastruttura stessa. Per raggiungere tale obiettivo sarà necessario affrontare una serie di aspetti legali, di governo dell’infrastruttura, finanziari, strategici e tecnici. In particolare, dovrà essere scelta una struttura legale adeguata per una infrastruttura di ricerca pan-europea con partecipanti da diversi stati membri, e una struttura di governo dell’infrastruttura stessa che sia adatta a sostenere un efficiente processo decisionale e una gestione efficace, a consentire l’estensione di EATRIS, e ad assicurare un efficiente coordinamento di attività strategiche con le altre infrastrutture dell’area biomedica previste da

ESFRI. Inoltre, dovrà essere definito un piano di gestione finanziaria comprendente un piano commerciale per la costruzione e la sostenibilità del funzionamento di EATRIS. Un ruolo chiave a questo riguardo sarà svolto dal coinvolgimento di enti finanziatori e ministeri nei diversi stati membri.

Un altro aspetto la cui definizione è cruciale riguarda la strategia di EATRIS rispetto agli utenti che avranno accesso all'infrastruttura e la definizione di standard minimi per i centri di ricerca traslazionale che afferiranno a EATRIS.

Al fine di facilitare il superamento dei principali ostacoli che, in aggiunta alla difficoltà di accesso alle infrastrutture, limitano attualmente la ricerca traslazionale, la fase preparatoria di EATRIS dovrà definire un nuovo concetto/paradigma di educazione e formazione, un sistema per l'armonizzazione dei metodi della ricerca traslazionale e della gestione dei dati, e procedure per favorire l'aderenza dei ricercatori alle norme.

Un esito fortemente auspicabile e atteso della fase preparatoria di EATRIS è quello di rafforzare e complementare le infrastrutture per la ricerca traslazionale che faranno parte del nucleo iniziale di EATRIS, grazie al coordinamento europeo. Al fine di realizzare con successo una infrastruttura EATRIS pan-europea, le autorità nazionali e i partner industriali dovranno partecipare congiuntamente al raffinamento della strategia e della *mission* di EATRIS, così come della sua cornice finanziaria e legale. Durante la fase preparatoria il disegno di singoli centri di ricerca traslazionale verrà coordinato al fine di utilizzare le sinergie. Utilizzare le sinergie comprenderà uno sforzo per centralizzare le strutture in GMP e per identificare richieste specifiche di infrastrutture per la ricerca traslazionale che saranno quindi costituite in centri specializzati. Tale stretta cooperazione potrà assicurare che gli esempi migliori di disegno di centri per la ricerca traslazionale verranno disseminati. Inoltre, la condivisione di competenze e l'unione delle singole forze potrà consentire di diminuire la quantità di lavoro necessario e incanalare le risorse.

Durante la fase preparatoria l'impegno finanziario necessario per una realizzazione sostenibile dell'infrastruttura EATRIS verrà coordinato a livello europeo. Ci si attende che, attraverso la creazione di un'infrastruttura pan-europea, EATRIS raggiungerà una massa critica in Europa che farà aumentare il numero di "sponsor" potenziali.

La fase preparatoria verrà anche utilizzata per coordinare gli sforzi realizzativi con altre iniziative di infrastrutture ESFRI dell'area biomedica. In particolare, un lavoro comune tra ECRIN (*European Clinical Research Infrastructure Network*) ed EATRIS verrà compiuto per quanto riguarda la definizione della struttura legale e gli schemi di finanziamento così come i piani per l'edificazione di laboratori in GMP.

Un aspetto di fondamentale importanza per una costruzione sostenibile dell'infrastruttura EATRIS sarà l'estensione a stati membri non rappresentati nel nucleo iniziale. Tale processo potrà essere sostenuto durante la fase preparatoria attraverso il coinvolgimento di altri stati membri nel processo decisionale.

Infine, affinché EATRIS possa produrre un forte effetto di coordinamento a livello europeo, sarà cruciale focalizzare l'attenzione sulle esigenze degli utenti e sull'apertura delle infrastrutture ad utenti esterni, cosicché il numero di ricercatori che beneficerà dell'infrastruttura EATRIS verrà moltiplicato.

Considerazioni finali

La piattaforma tecnologica europea "Innovative Medicine" ha identificato la valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci così come la gestione della conoscenza e la formazione in ricerca traslazionale come barriere principali ad un efficiente processo di

trasferimento della conoscenza. Essa ha anche indicato che una infrastruttura specifica per la ricerca in medicina è necessaria per creare un contesto di alta competitività in Europa. La costruzione di EATRIS contribuirà al raggiungimento di questo importante obiettivo attraverso la promozione di una gestione della conoscenza in Europa sostenuta da una rete di centri per la ricerca traslazionale in medicina interconnessi. Un forte orientamento verso l'utente nell'offerta di servizi è un obiettivo principale di EATRIS, che intende creare un ambiente per la ricerca caratterizzato da un mutuo scambio tra discipline diverse e colmare il distacco tra ricerca di base e ricerca clinica. Questo secondo obiettivo appare di fondamentale importanza per accrescere anche le capacità di sviluppo tecnologico.

La costituzione dell'infrastruttura EATRIS rappresenterà un investimento strategico per strutturare l'ERA, l'area europea della ricerca, mediante il coordinamento delle iniziative nazionali nella realizzazione di infrastrutture per la ricerca traslazionale. Le infrastrutture per la ricerca biomedica e traslazionale sono state finora finanziate da fondi regionali e nazionali. Tuttavia, tali infrastrutture non posseggono la massa critica per un approccio europeo. Il finanziamento della fase preparatoria da parte della Commissione Europea consentirà a EATRIS di pianificare la costituzione di un'infrastruttura realmente pan-europea e offrirà l'opportunità di integrare potenziali finanziatori e istituzioni di ricerca di punta nella preparazione di tale infrastruttura, accrescendo in tal modo il potenziale per un funzionamento sostenibile.

EATRIS verrà realizzata a partire da centri di eccellenza in ricerca traslazionale attualmente esistenti. I centri per la ricerca traslazionale hanno dimostrato di creare gruppi di eccellenza poiché l'interazione della ricerca di base con la ricerca clinica stimola l'innovazione. Tali gruppi di eccellenza verranno rafforzati dal loro riconoscimento come infrastruttura europea per la ricerca traslazionale avanzata in medicina e dall'estensione dell'infrastruttura durante la fase preparatoria. L'aspetto di servizio è cruciale per la diffusione dell'eccellenza scientifica attraverso l'Europa nel suo insieme, poiché i vantaggi della nuova infrastruttura non saranno limitati ai gruppi di eccellenza che sono alla base dell'infrastruttura stessa, ma saranno offerti a tutta l'Europa. I servizi offerti da EATRIS avranno un'importanza cruciale per i ricercatori in quei paesi che fronteggiano sfide speciali in termini di presenza di infrastrutture e di organizzazione economica e istituzionale.

La possibilità di accedere a tale infrastruttura aperta aumenterà sostanzialmente la capacità dell'ERA di attrarre ricercatori. I servizi offerti da EATRIS nei settori della formazione e della consulenza accresceranno ulteriormente il numero di ricercatori europei che l'infrastruttura può raggiungere. Attraverso la sensibilizzazione dei ricercatori sugli aspetti regolatori, EATRIS potrà promuovere significativamente l'incremento del numero di progetti di ricerca che hanno il potenziale per un'applicazione commerciale e quindi potrà potenziare la forza della ricerca europea. Tale effetto determinerà a sua volta un aumento della capacità dell'ERA di attirare l'industria biomedica e farmaceutica. In tal senso, EATRIS rappresenterà un approccio complementare a una delle *Joint Technology Initiative* della Commissione Europea per promuovere un più rapido ed efficiente processo di identificazione e sviluppo di efficaci terapie innovative: la *Innovative Medicine Initiative* (IMI).

ATTIVITÀ SVOLTA E FUTURO DEL PROGETTO ECRIN (*EUROPEAN CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE*)

Nicola Fabris (a), Silvio Garattini (b)

(a) *Consorzio Italiano per la Ricerca in Medicina, Milano*

(b) *Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*

È noto che l'Europa ha una tradizione di vecchia data nella ricerca e nell'innovazione e che, tuttora, i team europei conservano una leadership in molti campi della scienza e della tecnologia. I nostri centri di eccellenza non riescono, tuttavia a raggiungere la massa critica necessaria a portare l'innovazione a livello del mercato per assenza dei network e della cooperazione presenti invece in altri Paesi quali gli Stati Uniti.

Al fine di superare questo gap tecnologico, il Consiglio dell'Unione Europea ha promosso nel 2002 l'ESFRI (*European Strategic Forum on Research Infrastructures*: il Forum strategico europeo per le infrastrutture di ricerca), con il compito di superare l'handicap presente attraverso una *roadmap* strategica per la realizzazione di una serie di nuove infrastrutture pan-europee in vari settori della scienza, tra i quali le scienze biomediche e della vita per le quali è prevista, tra le altre, la *Infrastructure for Clinical Trials and Biotherapy Facilities*. Il programma ECRIN (*European Clinical Research Infrastructure Network*), già finanziato nell'ambito del Sesto Programma Quadro (6PQ), fungerà da modello e *core* iniziale per la realizzazione dell'infrastruttura europea. L'ECRIN comprende reti nazionali di centri dedicati alla ricerca clinica e di *facilities* di supporto alla sperimentazione clinica e all'innovazione terapeutica. All'ECRIN partecipano per l'Italia, fin dalla prima edizione del programma, il CIRM (Consorzio Italiano per la Ricerca in Medicina) e l'IRFMN (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri), ai quali si è recentemente aggiunto l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) quale partner dell'ECRIN nella fase preparatoria della infrastruttura europea.

Il problema principale per rispondere alacremente all'impostazione del Consiglio dell'Unione Europea era di creare le infrastrutture più rilevanti per lo sviluppo industriale possibilmente partendo con network che avessero già effettuato analisi dei bisogni della società, avessero individuato le soluzioni correttive idonee a coprire tali bisogni, in linea, tuttavia, con i principi di precauzione della Comunità Europea e definendo le modalità organizzative nel convogliare attività già in parte strutturate.

Nell'ambito del settore "Scienze biomediche e della vita" l'approvazione del network ECRIN nasce dalla considerazione che lo sviluppo di innovazioni terapeutiche richiede l'accesso ad un'ampia popolazione di pazienti per raggiungere quella massa critica che permette di valutare la validità di un nuovo farmaco o di un nuovo intervento terapeutico. Per raggiungere questo obiettivo è necessaria un'infrastruttura in grado di favorire il reclutamento di pazienti in trial clinici indipendentemente dal paese in cui vivono, ciò essendo di assoluta necessità in particolare per le malattie rare, ma anche per tutte le altre funzioni normalmente collegate ai trial clinici e cioè la gestione dei dati, l'assicurazione di qualità, il monitoraggio, gli aspetti regolatori ed etici. Network che svolgono queste attività sono presenti in alcuni Paesi dell'Unione Europea, ma con attività in genere limitata a livello nazionale senza una reale capacità di lavorare per ricerche multi-nazionali. Un altro e forse più importante motivo di approvazione del primo progetto ECRIN è risultato dall'esistenza di un network limitato a sei

Paesi della UE, che già aveva provveduto a creare le basi per un'infrastruttura per la ricerca clinica (1).

Membro per l'Italia di questo progetto è il CIRM, consorzio italiano no profit per la Ricerca in Medicina nato nel 1997 come *Joint Research Unit* europea con funzioni di ricerca biomedica e clinica oltre che di scuola di formazione post-universitaria. I membri (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e Ospedali Generali) comprendono 116 Divisioni Cliniche, l'ANMCO *Research Centre*, ampio network di centri cardiologici e l'IPASVI (Associazione Italiana Infermieristica) per portare supporto nel settore dello *study nurse*. La maggior parte delle divisioni cliniche effettuano ricerche cliniche transnazionali con inclusione delle ricerche di Fase I e II. Centri di biometria sono presenti in tutti gli IRCCS per ricerche di tipo metodologico, epidemiologico e di banche dati (Figura 1).

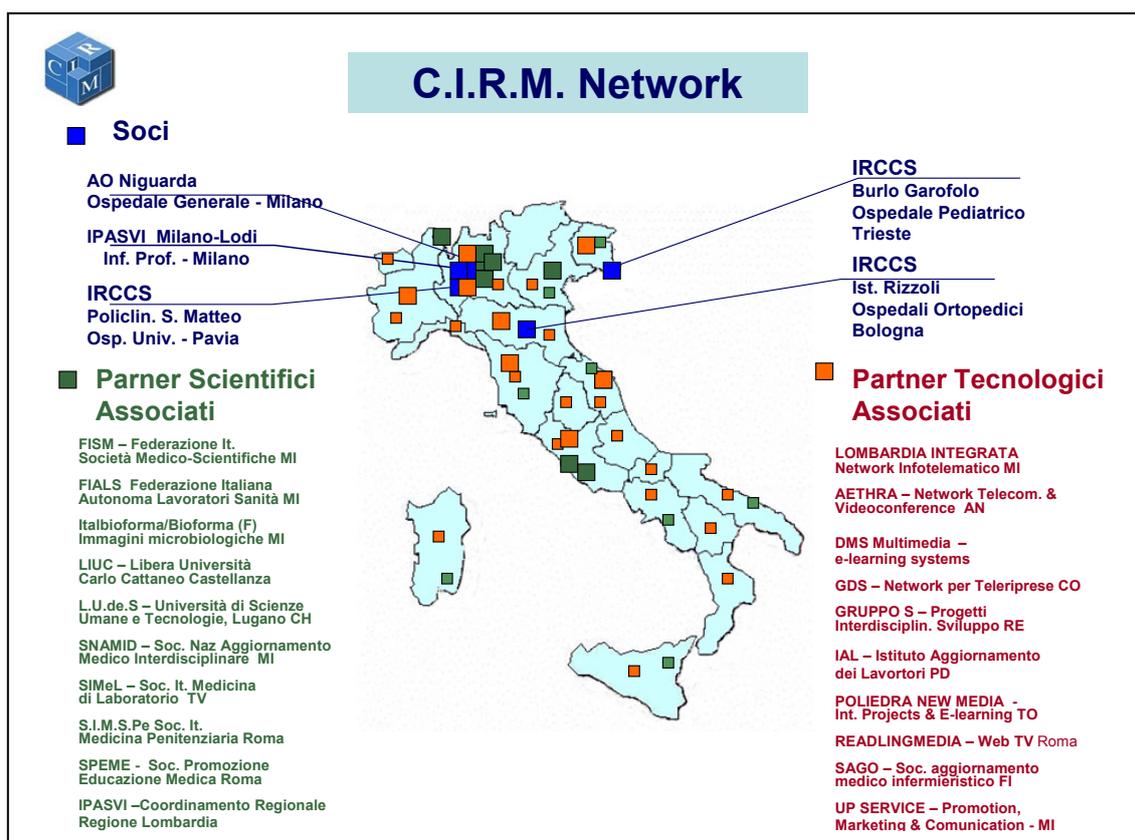


Figura 1. I partecipanti al network CIRM

Il secondo membro dell'ECRIN per l'Italia, fin dalla fase iniziale del progetto, è l'IRFMN, fondazione no profit dedicata alla promozione della salute umana attraverso la ricerca. La partecipazione dell'IRFMN all'ECRIN è un riflesso della storia e dell'attività di tale istituzione. L'IRFMN è infatti non soltanto una delle istituzioni di punta della ricerca di base in Italia, ma è altresì attiva da ben 45 anni nella ricerca clinica nei settori dell'oncologia, delle malattie cardiovascolari, della psichiatria, delle patologie neurologiche, e delle disfunzioni renali. In ciascuno di questi campi, l'IRFMN ha disegnato, promosso, realizzato e monitorato studi clinici, possedendo il know-how, le risorse umane e l'organizzazione in ciascuna attività necessari per un'efficiente e corretta conduzione degli studi clinici. L'IRFMN ha inoltre svolto

un'attività di promozione di studi clinici indipendenti, nati dall'accademia, e ha dedicato un notevole impegno alla formazione dei ricercatori clinici, così come all'informazione diretta verso gli utenti-consumatori e la società in generale.

L'ECRIN, con i due progetti ECRIN-RKP ed ECRIN-TWG, ambedue finanziati dal 6PQ ha provveduto negli anni 2004-2007 ad effettuare gli studi di base per un'infrastruttura nel settore delle ricerche cliniche e in particolare a:

- approntare un'indagine conoscitiva per identificare i colli di bottiglia negli studi clinici nei paesi della UE;
- verificare la capacità del network di rispondere alle richieste europee per gli aspetti regolatori;
- analizzare le necessità relative alle ricerche indipendenti, tra cui vanno inserite le ricerche accademiche;
- contribuire alle necessità europee per la vigilanza delle reazioni avverse ai farmaci anche nelle fasi pre-marketing;
- migliorare le attività di formazione (*education and training*) in settori rilevanti per la ricerca clinica.

L'indagine conoscitiva

Il consorzio originale ECRIN includeva 11 reti di ricerche cliniche (*Clinical Research Centre, CRC*) e di unità cliniche di ricerca (*Clinical Trial Unit, CTU*), equivalenti ai centri di monitoraggio e di *data management*, distribuite in sei Paesi Membri (Danimarca, Francia, Germania, Italia, Spagna, Svezia) rappresentando più di 150 centri di ricerca. Il primo progetto (ECRIN-RKP) è risultato in un'indagine sulla ricerca clinica nei paesi partecipanti per confrontare gli aspetti regolatori, i mezzi e le procedure, identificando, quindi, i limiti alla ricerca clinica multinazionale.

I principali risultati di quest'analisi hanno portato alle considerazioni che seguono (2):

– *Struttura dei network*

I network presenti nell'UE comprendono differenti tipi di enti e istituzioni (Università, agenzie governative di ricerca, ospedali pubblici, ospedali privati, fondazioni e istituzioni senza scopo di lucro, associazioni scientifiche), con differenze tra i network nazionali in relazione all'organizzazione, al finanziamento, alle aree d'interesse, alle risorse e all'affiliazione alle malattie specifiche.

– *Finanziamento*

Più del 50% dei progetti di ricerca clinica nell'ECRIN sono finanziati dall'Industria, in alcuni Paesi fino all'80%. Le differenze di struttura comportano uno sbilanciamento fra gli obiettivi della ricerca industriale rispetto a quella pubblica, fra ricerca di base – in genere possibile a livello transnazionale – e ricerca clinica molto difficile a livello multinazionale soprattutto se indipendente, e infine un importante sbilanciamento di finanziamento fra costi di ricerca e supporto alla infrastruttura.

– *Legislazione e affari regolatori*

Anche se le direttive Europee sono in genere state recepite dagli Stati Membri, maggiori discrepanze ancora esistono perchè le leggi nazionali coprono solo i trial clinici con farmaci (sia commerciali che non commerciali). Solo in qualche paese esse si estendono ai presidi medici, alla radioterapia e generalmente non sono applicabili agli studi di fisiopatologia o di genotipo-fenotipo. Differenze sono inoltre emerse per quanto riguarda gli aspetti assicurativi, i requisiti per i ricercatori e la sede della sperimentazione.

- *Etica e consenso informato*

Per quanto concerne gli aspetti etici, le procedure di applicazione delle direttive della UE sono notevolmente diversificate. Un gruppo di paesi (Danimarca, Svezia, Francia) presenta un modello regionale di comitato etico, mentre Italia Germania e Spagna hanno comitati etici a livello locale o basati sui centri clinici.
- *Notifica degli eventi avversi*

La direttiva Europea 2001/20/EC, assieme alle linee guida ICH (*International Conference on Harmonisation*), ha promosso direttive simili o leggi nella maggior parte degli Stati Membri. Differenze riguardano: le strutture per la notificazione, con una frequente assenza di agenzie generali o regionali; la notificazione delle reazioni avverse ai farmaci in commercio e sperimentali, ai presidi medici, a biomateriali o riscontrate nel corso di ricerche relative a studi genotipo-fenotipo o di fisiopatologia.
- *Gestione dei dati (data management)*

Le maggiori differenze riguardano le procedure operative standard (*Standard Operating Procedures, SOP*) e gli strumenti, in particolare i software usati per la gestione dei dati. Nella maggior parte dei centri non vengono usati software commerciali se non per l'analisi dei dati. Standard quali MedDRA e CDISC sono raramente applicati. Raramente vengono usate audizioni.
- *Gestione della qualità (quality management)*

Sono stati identificati i seguenti punti che possono differire da stato a stato per la gestione della qualità: protocollo standardizzato, supporto di CRF (*Case Report Form*), esistenza di *monitoring/SDV (Source Document Verification)*, procedure operative conformi alle SOP nei singoli centri, esistenza di SOP armonizzate all'interno dei network, audizioni dei centri all'interno dei network, audizioni fatte dallo sponsor, accreditamento dei centri all'interno del network, archiviazione centrale e registrazione dei trial clinici come variabile di qualità.
- *Comunicazione tra sponsor, ricercatori e partecipanti*

Nella maggior parte dei casi, la comunicazione con l'industria e gli sponsor pubblici è organizzata a livello dei centri, piuttosto che a livello dei network nazionali. Alcuni network hanno sviluppato una strategia di comunicazione con i partecipanti alla ricerca e le associazioni dei pazienti per quanto riguarda la partecipazione ai comitati etici, e la capacità di ottenere informazioni sul protocollo da parte delle autorità competenti.
- *Registrazione degli studi clinici*

L'uso sistematico delle *review* negli anni '80 e la collaborazione con la Cochrane nel 1993 hanno portato a rilevare alcune conseguenze negative della pubblicazione degli studi clinici. Queste preoccupazioni hanno condotto a nuove richieste per i registri dall'associazione medica americana, dal WHO, dalla dichiarazione di Ottawa e dal comitato internazionale degli editori di riviste mediche. Internet ha ora centinaia di registri di trial. Tuttavia, non vi è la standardizzazione (per esempio un numero di identificazione unico come il numero dell'*International Standard Randomised Controlled Trial*) o nessuno dei registri esistenti ha mirato ad essere completo nel comprendere tutti i tipi di trial. Non c'è stato interesse minimo nel registrare i trial. Nessun consenso esiste in Europa.
- *Carriere*

La condizione del personale nella ricerca clinica e le loro carriere sono lontano dalla definizione in Europa. La condizione dei ricercatori o dei farmacisti clinici *senior* è ben definita nel sistema dell'ospedale, anche se i ricercatori *senior* sono poco invogliati alla ricerca clinica dati i lunghi tempi di pubblicazione dei risultati degli studi clinici. Altre

figure professionali, quali i responsabili dei dati, i biostatistici, i responsabili di qualità, gli *study-monitor* non vedono adeguatamente riconosciuta la loro qualificazione professionale e la loro attività. Tali professionisti sono pagati generalmente dai ricercatori attraverso i fondi controllati dalle associazioni o dalle CRO o dall'industria per periodi di breve durata. Infine, la condizione delle infermiere è definita dall'ospedale in pochi paesi, mentre in altri è sostenuta dalle CRO o dall'industria.

– *Education and training*

In tutti i paesi rappresentati in ECRIN sono presenti differenti corsi, con differenti obiettivi, con *target* differenti e con differente approfondimento delle conoscenze. Organizzatori dei corsi possono essere università, ospedali, centri dei network, organizzazioni private o fondazioni. Non sembra esistere nessun programma comune per tutti i corsi, neppure a livello nazionale.

Capacità del network di contribuire alla definizione delle direttive e linee guida della UE sugli aspetti regolatori

ECRIN, essendo un ampio network trans-nazionale per le ricerche cliniche e conducendo ricerche cliniche sia sponsorizzate da industrie per fini commerciali che non-commerciali, ha fornito commenti sulla bozza di documento per le nuove linee guida sulle ricerche non-commerciali della Commissione Europea, sottolineando il fatto che i commenti di ECRIN riguardano l'impatto sull'armonizzazione degli strumenti e delle pratiche e non intendono duplicare o interferire con i commenti forniti dalle istituzioni rappresentanti singoli Stati Membri.

Nell'accettare la filosofia del documento di non voler stabilire un doppio standard di qualità fra trial sponsorizzati dall'industria o dal settore pubblico, in linea con le linee guida dell'ICH, ma solo una flessibilità in dipendenza del protocollo, ECRIN ha ritenuto tuttavia opportuno sottolineare le seguenti considerazioni:

- Innanzi tutto la definizione di ricerca non-commerciale non si ritiene la più appropriata, dato che qualunque ricerca può avere dei riflessi di mercato, anche se non rivolti alla registrazione; meglio sarebbe l'utilizzo del concetto di ricerca indipendente come proposta da alcuni membri di ECRIN, in particolare dall'Italia;
- Definire meglio la proprietà nel caso di ricerche multinazionali, nonché gli aspetti assicurativi di competenza;
- Poter utilizzare lo studio anche retrospettivamente per obiettivi di registrazione, cosa particolarmente importante per le malattie rare, nelle quali spesso studi accademici possono fornire nuove indicazioni d'uso;
- Definire linee guida per la rinuncia allo sponsor non-commerciale di fornire lo IMP e per la tracciabilità di informazioni non riportate nello IMP.

ECRIN, con il suo membro CIRM, ha partecipato alla definizione delle nuove linee guida per la Fase I delle ricerche cliniche (*Guideline on requirements for first-in-man clinical trial for potential high-risk medicinal products*), approntate dall'EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) a seguito dell'incidente relativo al trial con il TGN1412. La collaborazione di ECRIN con i commenti forniti (3) ha comportato:

- la definizione dei criteri per giudicare le incertezze relative ai meccanismi di azione del farmaco, alla natura del bersaglio del farmaco stesso e alla rilevanza dei modelli animali;
- la definizione delle misure da adottare per assicurarsi che i volontari non siano arruolati contemporaneamente in più sperimentazioni cliniche;
- la sequenzialità del reclutamento dei volontari nella sperimentazione in relazione alla dose;
- il livello di formazione per i ricercatori e gli standard richiesti.

Necessità delle ricerche accademiche

Le ricerche accademiche rappresentano la maggior parte delle ricerche indipendenti in tutta la UE ma la necessità, in accordo alla direttiva 2001/20/EC, di soddisfare gli stessi requisiti delle ricerche commerciali ha ridotto notevolmente l'attività di ricerca dal 2004 in poi.

ECRIN ha partecipato ed è stato anche co-organizzatore di VISEAR (*Vienna Initiative to Save European Academic Research*) (4), iniziativa del 2005 e di prossima riedizione nel 2007, dedicata a definire: lo sponsor di trial clinici a livello nazionale o multinazionale, il sistema di parere del comitato etico negli Stati Membri, il processo di consenso informato per i soggetti inabilitati, le necessità di registrazione, assicurazione e farmacovigilanza dei trial clinici e le attività di formazione di tutti gli *stakeholder*.

Un elemento importante è che l'attuale infrastruttura accademica non è in grado di supportare finanziariamente l'aderenza delle sperimentazioni cliniche alle richieste normative.

Necessità per la vigilanza delle reazioni avverse ai farmaci

Il CIRM è stato proposto dall'ECRIN, e nominato dall'EMA, membro dello *Steering Committee* dell'*EudraVigilance*, il nuovo sistema di farmacovigilanza europeo, per rappresentare le esigenze del settore non-commerciale.

La partecipazione ha portato a seguire gli aspetti operativi dell'*EudraVigilance* attraverso:

- l'effettuazione dell'indagine sia verso i MAH (*Market Authorization Holders* – Compagnie Farmaceutiche) che verso le NCA (*National Competent Authorities*) per comprendere le rispettive necessità ai fini delle notifiche delle reazioni avverse;
- l'analisi ha portato a riconoscere che la maggior parte delle notifiche provengono dai MAH e che tali notifiche sono per il 90% corrette in base alle direttive 2001/20/EC e 2001/83/EC, e alla regolamentazione (EC) No 726/2004, mentre la quota di notifiche provenienti dalle NCA è modesta e il 50% di tali notifiche non sono corrette.

Queste considerazioni hanno evidenziato la disarmonia nella implementazione della legislazione comunitaria e nelle attività operative dell'*EudraVigilance*. Tale presa d'atto ha portato all'elaborazione di una nota inviata alla *DG Enterprise and Industry*, nella quale si sottolinea la necessità di un intervento per migliorare le attività sia dell'*EudraVigilance Post-Authorisation Module* (EVPM) che dell'*EudraVigilance Clinical Trial Module* (EVCTM), particolarmente importante quest'ultimo per la valutazione delle SUSAR (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*).

Attività di coordinamento per la progettazione dell'infrastruttura

Sulla base dei risultati del primo progetto, il secondo progetto (ECRIN-TWG), anch'esso finanziato dal fondo del 6PQ (*Health priority*, 2006-2008), consiste nel progettare un'infrastruttura in grado di fornire il supporto agli studi clinici dell'UE. I Paesi coinvolti in questo secondo progetto sono sette (Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Italia, Spagna, Svezia). I gruppi di lavoro in questa fase sono sette gruppi sopranazionali incaricati di elaborare linee guida per la definizione, le procedure e la sostenibilità di studi clinici multinazionali, in tutto il settore medico, in qualunque popolazione di pazienti e per qualunque tipo di studio compresi gli studi sui medicinali, le sperimentazioni chirurgiche o dei dispositivi medico-chirurgici, studi prognostici o diagnostici, studi genetici e studi sui meccanismi patogenetici.

Questi gruppi di lavoro coprono i seguenti aspetti:

1. l'interazione con i comitati di etica,
2. l'interazione con le autorità competenti e gli affari regolatori,
3. l'analisi degli eventi avversi,
4. la gestione dei dati,
5. il monitoraggio,
6. l'assicurazione di qualità
7. la formazione.

Questi obiettivi sono sostenuti da corrispondenti europei inseriti nella rete nazionale (Figura 2) da parte di ogni membro e sono coordinati da una squadra multinazionale di coordinamento.

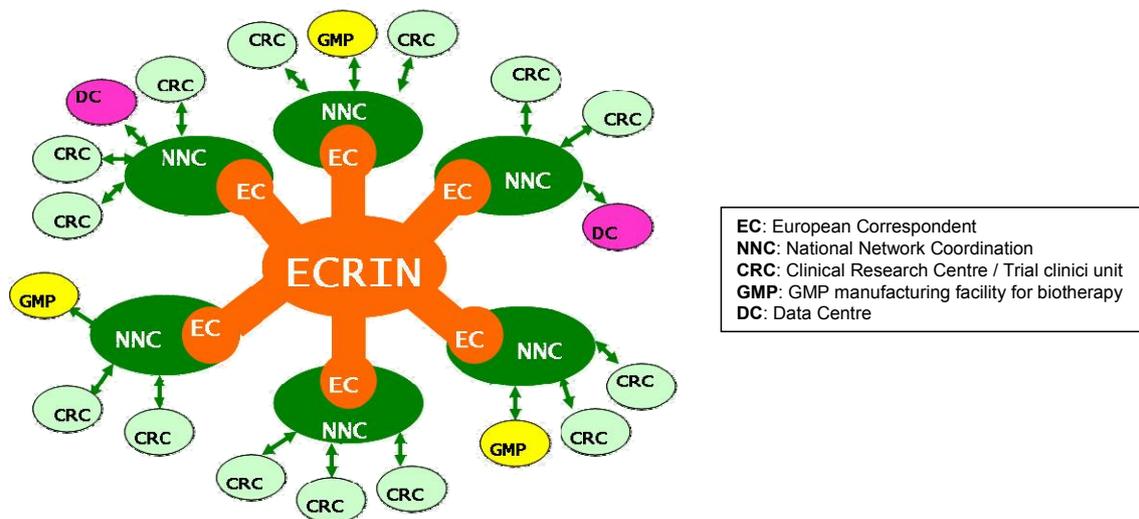


Figura 2. ECRIN e il ruolo dei corrispondenti europei

Il corrispondente europeo è una figura che ECRIN sta definendo attraverso ECRIN-TWG mediante il suo coinvolgimento nei gruppi di lavoro, nella stesura delle linee guida, raccomandazioni e procedure per gli studi multinazionali. Il corrispondente europeo agirà come

punto di riferimento per tutti i gruppi di lavoro, raccoglierà gli input dai centri nazionali e diffonderà le procedure e le pratiche del programma. Sarà elemento inoltre di comunicazione e disseminazione a livello nazionale.

Nel futuro sarà il supporto per gli studi nazionali dell'infrastruttura definitiva.

Le attività future

La competenza e il know-how accumulati dalla squadra di coordinamento e dai corrispondenti europei in ogni paese permetteranno a ECRIN, durante il progetto di fase preparatoria della *Infrastructure for clinical trials and biotherapy*, prevista nella *roadmap* di ESFRI del 7PQ (5), di fornire il supporto integrato per la costruzione dell'infrastruttura stessa. In questa terza fase del progetto ECRIN, denominata ECRIN-PPI, la rete è costituita da 12 Paesi (Austria, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Irlanda, Italia, Regno Unito, Spagna, Svezia, Svizzera, Ungheria), con la partecipazione dell'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) e il contributo come partecipanti associati dell'EFGCP (*European Forum for Good Clinical Practice*) e del TMF (*Telematikplattform*).

L'agenda per la preparazione di questa infrastruttura includerà:

- costruzione e sostegno della capacità delle reti nazionali e di istituzioni pubbliche di agire come sponsor e il coordinamento delle reti nazionali nei paesi della UE;
- estensione ad altre reti nazionali di infrastruttura;
- disegno e prototipi dei *data centre* e loro accreditamento;
- identificazione delle necessità in termini di costruzione e disegno di strutture in GMP (*Good Manufacturing Practice*) per biofarmaci e bioterapie;
- programma di formazione e mobilità per studi clinici multinazionali;
- aggiornamento e perfezionamento del sistema di assicurazione di qualità;
- definizione delle modalità per la vigilanza;
- supporto al collegamento delle reti specifiche per patologia;
- supporto ai progetti di studi clinici pilota;
- programma di comunicazione interna ed esterna;
- scelta dello status giuridico e della struttura di governo dell'infrastruttura;
- definizione di un piano finanziario che garantisca la sostenibilità a lungo termine durante la fase di costruzione e la fase operativa.

Una stretta interazione verrà stabilita da una parte con le altre infrastrutture biomediche dell'ESFRI e in particolare con BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*) e EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructures*), dall'altra con l'IMI (*Innovative Medicines Initiative*) per integrare le strategie nelle ricerche sulla prevenzione, diagnosi e trattamento di malattie non ancora risolte.

Ruolo dei membri italiani in ECRIN-PPI

Il CIRM svolgerà il ruolo di leader per i *data centre*, nell'ambito dei sistemi di assicurazione di qualità per l'attività di definizione delle linee guida per le reazioni avverse e della loro notifica elettronica, in linea questa ultima con il ruolo svolto nello *Steering Committee* dell'*EudraVigilance* dell'EMA. Svilupperà inoltre attività specifiche di *education and training* derivanti da altri progetti europei rilevanti per ECRIN e, in particolare:

- *Attività di education and training per i Comitati Etici (CE)*
Il CIRM ha partecipato per l'Italia alla stesura del "Report Europeo sulla Struttura e Funzione dei Comitati Etici", promosso dall'EFGCP al fine di comprendere le divergenze di struttura e di funzionamento dei CE (6). Il report è stato aggiornato per il 2007 in collaborazione con l'AIFA. Particolare rilevanza è risultata la modesta attività di formazione e/o *training* in quasi tutti gli Stati Membri della UE per la quale si propone un duplice corso, uno per i nuovi membri ed uno di aggiornamento, nonché l'inserimento della necessità di *training* nelle nuove direttive della UE previste per il 2009.
- *Progetto di farmacovigilanza per i Paesi nel Mediterraneo*
Il progetto approvato dalla Commissione, cui partecipano due membri (CIRM e *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* - INSERM) di ECRIN prevede:
 - definizione di modelli appropriati di report e notifica online delle reazioni avverse;
 - sviluppo di appropriati corsi di formazione a distanza e modelli tutoriali per la farmacovigilanza;
 - sviluppo di una griglia di applicazione condivisa da autorità sanitarie locali, enti di autorizzazione, medici e pazienti.

Questo progetto pur non rientrando nel programma ECRIN è di rilevanza perché porta a favorire l'armonizzazione fra i Paesi mediterranei con i sistemi di farmacovigilanza dei Paesi anglosassoni, permettendo una maggiore omogeneità delle attività proprie di ECRIN in particolare per quanto riguarda la valutazione delle reazioni avverse nel corso dei trial clinici.

L'IRFMN svolgerà un ruolo leader nei progetti pilota di ricerca clinica che è previsto che vengano realizzati e sostenuti durante l'ECRIN-PPI. Infatti, durante la fase preparatoria si renderanno progressivamente disponibili servizi di supporto a progetti di ricerca clinica, con lo sviluppo delle corrispondenti SOP, della *capacity building*, e degli strumenti necessari, inclusi i data centers. Tutto ciò rende concreta la possibilità di condurre progetti pilota di ricerca clinica per i quali le SOP sono già state sviluppate. Tale opportunità appare particolarmente importante al fine di valutare l'efficacia dell'organizzazione dell'infrastruttura nel suo complesso, così come delle SOP e della collaborazione tra i partecipanti al network, e d'altro canto di raffinare la valutazione dei costi, che rappresenta un punto critico per quanto concerne la definizione di un piano finanziario. È previsto che soltanto progetti sponsorizzati dall'accademia o da piccole-medie imprese (*Small-Medium Enterprises*, SME) verranno considerati come candidati a ricevere un supporto durante la fase preparatoria, che sarà ristretto ai costi aggiuntivi associati alle caratteristiche multinazionali dello studio, mentre i costi dei servizi nazionali dovranno essere coperti dallo sponsor.

I progetti verranno valutati e selezionati da un Comitato Scientifico, composto da rappresentanti delle infrastrutture nazionali, di esperti scientifici del settore, di metodologi e biostatistici, di membri dei gruppi di lavoro dell'ECRIN-PPI dedicati agli aspetti etici e regolatori, alla vigilanza, al monitoraggio, e infine da rappresentanti delle associazioni dei pazienti.

I progetti pilota dovranno coprire quanto più possibile l'intero spettro della ricerca clinica, al fine di valutare al meglio la varietà di SOP che verranno sviluppate dai diversi gruppi di lavoro per quanto riguarda studi clinici con prodotti medicinali, con bioterapie, con dispositivi medici, o di fisiopatologia, genetica, o epidemiologia. Tali progetti pilota verranno coordinati dalla rete nazionale che ospita lo sponsor e il ricercatore responsabile dello studio clinico, con il supporto dei corrispondenti europei e delle reti nazionali degli altri stati coinvolti.

L'ISS rappresenta il terzo partecipante per l'Italia all'ECRIN-PPI. L'inserimento dell'ISS nella terza fase del progetto ECRIN nasce dal ruolo che l'ISS stesso ha svolto recentemente nello scenario internazionale e nazionale.

L'ISS è il partner italiano del progetto EUROCAN+PLUS "Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities", finanziato nell'ambito del 6PQ, e coordinato dalla IARC di Lione, che ha l'obiettivo di elaborare dei suggerimenti per la Commissione Europea e per il Parlamento Europeo in termini di possibili iniziative e strumenti da adottare in aree della ricerca in oncologia che più necessitano di un coordinamento a livello europeo. Il ruolo dell'ISS per l'Italia nell'ambito del progetto EUROCAN+PLUS attiene principalmente alla responsabilità per quanto riguarda il settore delle bioterapie del cancro. L'attività di ricognizione e di consultazione svolta dall'ISS in tale contesto ha chiaramente evidenziato che tra i vari aspetti per i quali esiste una forte esigenza di coordinamento e armonizzazione a livello europeo in questo settore, quali quelli regolatori, etici e di promozione della ricerca clinica accademica, quello dell'accesso a strutture in GMP per la produzione di biofarmaci riveste senza dubbio un'importanza particolare. L'accesso a tali strutture può infatti rappresentare un collo di bottiglia per istituzioni accademiche e per SMEs operanti nel settore delle bioterapie e delle biotecnologie. In particolare, esiste un chiaro bisogno di strutture in GMP accademiche flessibili in grado di fornire, in un contesto non-commerciale, piccole quantità di biofarmaci e prodotti per bioterapie per studi clinici di fase I-II "proof of concept".

Nello scenario nazionale, l'ISS ha recentemente assunto, su mandato del Ministero della Salute attraverso l'art. 3 del DM 21 luglio 2006, un importante ruolo di coordinamento e di promozione dell'integrazione europea delle attività di rete degli IRCCS aventi finalità simili nell'ambito di Alleanza Contro il Cancro (ACC). L'ISS ha, infatti, recentemente finalizzato, in ottemperanza al mandato ministeriale, il finanziamento sia per la costruzione di reti nazionali funzionali all'integrazione delle attività di ricerca e ritenute da ACC di prioritaria importanza sia per l'integrazione di tali reti in una progettualità europea.

L'ISS partecipa al progetto ECRIN-PPI con un ruolo leader per quanto concerne la ricognizione delle risorse esistenti e il disegno di quelle necessarie, sia sul fronte delle istituzioni pubbliche che dell'industria delle biotecnologie, particolarmente delle SMEs, in termini di strutture in GMP per la produzione di biofarmaci e prodotti per bioterapie per uso clinico. Compito dell'ISS sarà anche quello di sviluppare SOP condivise per l'uso di questi prodotti medicinali in studi clinici multinazionali. Tali attività dovranno essere svolte in stretta interazione con l'EATRIS, al fine di prendere decisioni comuni sulla inter-connesione o sulla costruzione delle strutture in GMP sotto l'ombrello di ECRIN o EATRIS. Infatti, sia il progetto di fase preparatoria ECRIN-PPI che quello per EATRIS hanno incluso lo sviluppo di strutture in GMP accessibili agli utenti per studi clinici "proof of concept" e per l'eventuale successivo sviluppo clinico di bioterapie innovative o di biofarmaci. A tale riguardo, la partecipazione dell'ISS anche alla fase preparatoria di EATRIS, con la responsabilità principale di sviluppare per l'infrastruttura una cornice di regole condivise e di standard di consenso relativamente agli aspetti regolatori ed etici, rappresenta un ponte importante per la comunicazione e l'interazione tra i due progetti di fase preparatoria.

Bibliografia

1. Demotes-Mainard J, Ohmann C. European Clinical Research Infrastructures Network: promoting harmonisation and quality in European clinical research. *Lancet* 2005;365,107-8.
2. Demotes-Mainard J, Ohmann C, Gluud C, Chene G, Fabris N, Garattini S, Carné X, Lafolie P, Collet JP, Crawley F. European Clinical Research Infrastructures Network Meeting report: Towards an

integration of clinical research infrastructures in Europe, Brussels, Feb 14-15th, 2005. *Int J Pharm Med* 2005;19:43-5.

3. *Overview of comments received on the draft guideline "requirements for first-in-man clinical trial for potential high-risk medicinal products"* Doc. London: EMEA; 2007. (Ref. EMEA/295190/2007).
4. Druml C, Singer EA, Wolzt M. Report of the 1st Meeting of the "Vienna Initiative to Save European Academic Research (VISEAR)". *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(Suppl 1):1-12.
5. European Strategy Forum on Research Infrastructures. *European roadmap for research infrastructure, Report 2006*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006. Disponibile all'indirizzo: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/esfri/docs/esfri-roadmap-report-26092006_en.pdf; ultima consultazione 20/9/07.
6. The procedure for the ethical review of protocols for clinical research projects in the European Union. A Report on the structure and function of Research Ethics Committees across Europe. *Int J Pharm Med* 2007;21.1-113.

PARTECIPAZIONE DI ALLEANZA CONTRO IL CANCRO ALL'INFRASTRUTTURA EUROPEAN BIO-BANKING AND BIOMOLECULAR RESOURCES RESEARCH INFRASTRUCTURE (BBMRI)

Giuliano D'Agnolo (a, b), Barbara Parodi (c)

(a) Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze per la Vita, Roma

(b) Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

Introduzione

Gli organismi viventi, le loro cellule, e le loro parti replicabili (genomi, plasmidi, cDNA, virus) sono gli elementi di base delle scienze della vita e delle biotecnologie. Vengono utilizzati in gran numero, come materiali di riferimento viventi, per l'analisi, l'identificazione e la produzione di composti, alimenti e combustibili. Queste risorse biologiche devono essere conservate senza cambiamenti per assicurare la sostenibilità dello sviluppo.

In Italia, attualmente, accanto ad alcuni centri di risorse biologiche organizzati secondo standard internazionali (tali collezioni prendono il nome di Biobanche o Centri di Risorse Biologiche), vi sono collezioni di materiale biologico raccolte da singoli ricercatori, a titolo individuale, all'interno di enti pubblici di ricerca, ospedali, istituti sperimentali dell'agricoltura, centri per la biodiversità, ecc; in genere si tratta di gruppi molto piccoli e con un basso livello di organizzazione. Le strutture dedicate a questo scopo sono, infatti, carenti di personale specializzato e di fondi sufficienti per adeguare gli impianti a normative rigorose in modo da garantire la qualità, lo stoccaggio dei campioni in sicurezza, la loro distribuzione e la gestione informatizzata dei dati. L'utilizzo dei campioni conservati inoltre risulta limitato al gruppo di ricerca che ne ha curato la costituzione. L'eccessiva frammentazione fa sì che i costi totali di gestione aumentino drasticamente essendo proporzionali al numero di biobanche che esistono all'interno della stessa struttura scientifica o della stessa Regione, indipendentemente dal bacino di utenza come ad esempio nel caso delle cellule staminali da sangue di cordone ombelicale.

I campioni biologici umani sono stati utilizzati da molto tempo nella ricerca sul cancro, in particolare per valutare ipotesi e i biomarcatori identificati negli studi sperimentali. L'avvento delle nuove tecnologie capaci di esaminare lo stato del genoma umano, la sua espressione, la rete complessa di interazioni tra biomolecole e le conseguenze funzionali delle loro alterazioni, ha reso indispensabili i campioni umani per identificare nuovi meccanismi che causano il cancro, che determinano la sua progressione e la resistenza al trattamento. I Centri di Risorse Biologiche (CRB) sono diventati i pilastri su cui poggiano tre nuovi sviluppi della ricerca:

- a) l'epidemiologia molecolare, che ha l'obiettivo di identificare le cause genetiche e ambientali che causano il cancro nella popolazione generale e nelle famiglie;
- b) la patologia molecolare, che sviluppa una nuova classificazione molecolare dei diversi tipi di tumore e nuove procedure diagnostiche;
- c) la farmacogenetica, che predice la risposta individuale al trattamento.

In futuro, la valutazione corretta dello stato del paziente e delle sue necessità terapeutiche potrà richiedere la determinazione di parecchi parametri molecolari e perciò richiederà la

conservazione sistematica di materiali biologici. Queste valutazioni molecolari, con l'aumento della sopravvivenza dei pazienti, diventeranno sistematiche non solo per la diagnosi ma per il follow-up. Questo fatto ci fa ritenere che, in futuro, lo sviluppo dei CRB diventerà raccomandato, se non obbligatorio, nella pratica medica.

Molti tipi di collezioni di materiale biologico sono rilevanti per la ricerca sul cancro (banche di tumori), potendo comprendere depositi di tessuti tumorali ottenuti durante le normali operazioni cliniche, collezioni specializzate sviluppate nel contesto dei *clinical trial*, collezioni realizzate per studi epidemiologici, depositi di DNA o linee cellulari ottenuti da pazienti con storie ereditarie/familiari di tumori, collezioni di *microarray*, ecc.

La "Rete italiana delle Banche di Tessuti per la ricerca sul cancro" (RBT), vuole rispondere alla necessità, sopra indicata, mediante la promozione di banche di tumori nelle strutture di ricerca, realizzate sulla base di protocolli omogenei per la raccolta, la manipolazione, la conservazione e la distribuzione dei campioni di tessuto neoplastico e normale. La RBT rappresenterà un *hub for domain* dell'infrastruttura OCSE e dell'infrastruttura europea BBMRI.

Su sollecitazione della delegazione giapponese, l'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico) ha istituito, in occasione di un workshop organizzato a Tokyo nel 1999, un gruppo di lavoro (*Task Force on Biological Resource Centres, BRC*) con l'obiettivo di:

- valorizzare le strutture esistenti e creare BRC nazionali;
- sviluppare un sistema di accreditamento dei BRC basato su criteri internazionali;
- promuovere legami internazionali fra i BRC;
- definire standard condivisi, in modo da armonizzare il funzionamento dei BRC;
- stabilire una rete globale di BRC.

L'azione della *Task Force* si inquadra nelle iniziative del *Global Forum on Knowledge Economy* e fa riferimento al *Working Party Biotechnology* (WPB) del Comitato per la Politica Scientifica e Tecnologica (CPST).

Sulla base delle attività della *Task Force*, nel 2001 l'OCSE pubblica *Biological Resource Centres: Underpinning the Future of Life Sciences and Biotechnology* (1), documento nel quale vengono definiti i CRB:

Biological resource centres are: an essential part of the infrastructure underpinning biotechnology. They consist of service providers and repositories of the living cells, genomes of organisms, and information relating to heredity and the functions of biological systems. BRCs contain collections of culturable organisms (e.g. micro-organisms, plant, animal and human cells), replicable parts of these (e.g. genomes, plasmids, viruses, cDNAs), viable but not yet culturable organisms cells and tissues, as well as data bases containing molecular, physiological and structural information relevant to these collections and related bioinformatics. BRC must meet the high standards of quality and expertise demanded by the international community of scientists and industry for the delivery of biological information and materials. They must provide access to biological resources on which R&D in the life sciences and the advancement of biotechnology depends.

In occasione della riunione del gennaio 2004 i Ministri della Ricerca Scientifica degli Stati membri dell'OCSE concludono nel loro comunicato:

[...] le biotecnologie sono un motore significativo di sviluppo e crescita sostenibile ed ... è necessaria una solida infrastruttura per garantire tale crescita. I Ministri hanno quindi concordato di sostenere le attività tese a costituire un telaio su cui costruire il Global Biological Resource Centre Network (GBRCN) entro il 2006. Hanno visto con favore i documenti OCSE che costituiscono elemento di guida per la certificazione e per i criteri di qualità dei Centri di Risorse Biologiche, e per il loro funzionamento. Hanno inoltre espresso approvazione per il rapporto OCSE *Biotechnology for Sustainable Growth and Development* e le sue conclusioni [...].

Il documento stabilisce una serie di azioni da intraprendere per dare concretezza al GBRCN:

L'OCSE dovrà completare lo studio degli strumenti che occorrono per porre in essere il GBRCN, compresi gli standard comuni di funzionamento, le modalità di collegamento e di scambio di informazioni, adeguate disposizioni di sicurezza e di riservatezza, linee guida per l'architettura istituzionale e i finanziamenti, e tutte le necessarie misure funzionali, al più tardi entro il 2006.

I lavori della Task Force continuano fino al dicembre 2006, con il mandato di produrre gli standard di riferimento per i BRC e di porre le basi per la realizzazione del *Global BRC Network*. A conclusione dei lavori, sono state recentemente pubblicate le *Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres* (2).

Il rapporto è diviso in due parti:

- *Prima parte*
in cui è descritto il rationale e lo sviluppo del progetto,
- *Seconda parte*
che comprende le linee guida vere e proprie:
 - *General best practice guidelines for all BRCs*
 - *Best practice guidelines on biosecurity for BRCs*
 - *Best practice guidelines for the micro-organism domain*
 - *Best practice guidelines for the human-derived material*
 - *Possible approach to national certification*
 - *Certification and quality criteria for BRC.*

Inoltre l'OCSE organizzerà a Parigi, nel dicembre 2007, un workshop sul tema: *The Global Biological Resource centres Network: networking the networks*.

A livello internazionale sono state sviluppate una serie di linee guida per le biobanche e le reti (Tabella 1).

Tabella 1. link utili a linee guida e progetti di reti internazionali di biobanche

Organismo	Link
OECD International	http://www.oecd.org/document/50/0,3343,en_2649_201185_1911986_1_1_1_1,00.html
European Human Frozen Tumor Tissue Bank TUBAFROST	http://www.tubafrost.org
Human tissue and biological samples for use in research. Operational and ethical guidelines MRC, UK	http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC002420
Best Practices for Repositories I: Collection, Storage, and Retrieval of Human Biological Materials for Research ISBER/USA	http://ehs.sph.berkeley.edu/Holland/Biorep/BestPractices2005.3.5.pdf
CABRI (Common Access to Biological Resources and Information)	http://www.cabri.org
CABIG (Cancer Biomedical Informatics Grid)	https://cabig.nci.nih.gov/
OBBR - National Cancer Institute First - Generation Guidelines for NCI-Supported Biorepositories	http://biospecimens.cancer.gov/index.asp
Cooperative Human Tissue Network (CHTN)	http://www.chtn.ims.nci.nih.gov/
European Culture Collections' Organisation	http://www.eccosite.org/
World Federation for Culture Collections	http://www.wfcc.info/
P3G - Public Population Project in Genomics	http://www.p3gconsortium.org/
European Biobanks	http://www.biobanks.eu/
Guidance on Good Cell Culture Practice; A Report of the Second ECVAM Task Force on Good Cell Culture Practice	http://www.springerlink.com/content/m527h07552756043/

La situazione nazionale

Il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze per la Vita (CNBBSV), in origine denominato “Comitato Scientifico per i rischi derivanti dall’impiego di agenti biologici”, è stato istituito presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri nel 1992.

IL CNBBSV ha dato impulso all’adozione, sul territorio nazionale delle linee guida OCSE sui Centri di Risorse Biologiche pubblicando le “Linee guida per l’istituzione e l’accreditamento delle biobanche” (<http://www.governo.it/biotecnologie>).

I criteri minimi che dovrebbero essere comuni, a livello nazionale, per l’istituzione di biobanche o CRB sono:

- appartenenza ad un ente pubblico o privato già accreditato a livello regionale o nazionale che dia garanzie di sostenere tale struttura a lungo termine;
- definizione di un documento programmatico con gli obiettivi della struttura, in riferimento alle specifiche funzioni da svolgere, tipologia del materiale conservato, quantità dei campioni previsti, modalità di conservazione dei campioni, modalità di gestione delle informazioni, modalità di trasporto dei campioni;
- definizione della logistica e locali dedicati con caratteristiche adeguate alle specifiche funzioni;
- utilizzo di personale qualificato e dedicato con una formazione specifica alle funzioni da svolgere;
- responsabile della struttura con titoli adeguati alle funzioni definite nel documento programmatico, in accordo con la legislazione nazionale per la dirigenza.

L’accreditamento governativo/istituzionale è il riconoscimento di rispondenza a requisiti fissati o da organismi regionali (accreditamento regionale) o da organismi nazionali (accreditamento nazionale). Tali requisiti comprendono parametri relativi alla struttura (leggi sulla sicurezza dei luoghi di lavoro), parametri relativi alla tipologia del personale (requisiti dei titoli del responsabile della struttura e della formazione del personale ai vari livelli) e parametri relativi al sistema qualità.

L’accreditamento professionale riguarda il riconoscimento del livello di professionalità raggiunto e mantenuto dagli operatori di un determinato settore. Viene rilasciato da Enti o Organismi che hanno comunque una relazione funzionale con le strutture accreditate.

Nel documento con il quale i Ministri dell’università e della ricerca dei paesi OCSE hanno concordato l’opportunità di istituire una rete globale dei CRB è stata anche riconosciuta la necessità che i CRB partecipanti alla rete fossero opportunamente certificati, ove possibile da un solo organismo di certificazione nazionale. IL CNBBSV ha predisposto, a tale scopo, le “Linee guida per la certificazione delle biobanche”.

La certificazione è la procedura di adeguamento del processo produttivo proprio di ogni particolare struttura a norme nazionali e/o internazionali (tipo norme ISO) che viene verificata e certificata da un organismo riconosciuto dal Ministero dello Sviluppo Economico. La certificazione entra nel merito della verifica del sistema qualità messo in opera dalla struttura e verifica che il sistema organizzativo dia garanzie di processo corrispondenti al modello scelto come riferimento. Non entra nel merito della qualità dell’attività professionale che spetta ai controlli di qualità esterni (che però devono essere presenti per avere la certificazione), e non entra nel merito dell’autorizzazione/accreditamento a svolgere una specifica attività professionale o sanitaria che invece spetta alle autorità locali o nazionali.

Il CNBBSV ha effettuato uno studio di fattibilità per realizzare un sistema di integrazione e consultazione online delle banche dati di campioni biologici (denominato CRB-Net) con

l'obiettivo di fornire al Paese e alle comunità scientifiche, mediche e agli studiosi uno strumento efficiente di conoscenza del patrimonio biologico esistente.

Obiettivo di carattere generale del CRB-Net è, fra gli altri, quello di incidere positivamente sull'assetto della ricerca scientifica nazionale del settore e sulle possibilità di applicazione, dotando quest'ultimo di uno strumento in grado di rendere più agevoli i processi di reperimento, elaborazione, circolazione e restituzione delle informazioni relative ai materiali biologici.

Lo studio di fattibilità riguarda in particolare l'obiettivo di implementare, all'interno di un unico sistema informativo nazionale, un procedimento di classificazione attraverso il quale rendere omogenee e funzionali le attività di conoscenza del patrimonio biologico esistente. A tal fine il progetto alla base del presente studio di fattibilità prevede l'integrazione virtuale, attraverso criteri di interoperabilità, dei singoli sistemi informativi specifici oggi esistenti presso i diversi centri presenti nel Paese.

La rete sarà sostenuta e coordinata dalla piattaforma (un sistema bioinformatico *user-friendly*) che l'Istituto superiore di sanità realizzerà su incarico del CNBBSV. Per tale ragione il CNBBSV rappresenta, insieme ad Alleanza Contro il Cancro per le banche dei tumori e la Fondazione Telethon per le banche genetiche, il coordinatore nazionale nell'infrastruttura europea BBMRI.

Il progetto non prevede una banca unica centrale anche se le concentrazioni favoriscono la diminuzione dei costi di gestione. La rete di banche, ha come finalità la standardizzazione di tutti i procedimenti riguardanti i campioni che possano minimizzare la variabilità scientifica associata agli stessi.

Le istituzioni associate godranno della massima priorità per l'utilizzazione dei servizi della rete, delle sue attività di formazione e di quelle di collaborazione scientifica.

La Rete delle Banche dei Tumori rappresenterà un *hub for domain* dell'infrastruttura europea BBMRI (vedi)

Anche la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), in collaborazione con la Fondazione Telethon, al fine di portare un contributo alla regolamentazione delle biobanche in Italia, ha istituito un gruppo di lavoro che ha elaborato una proposta di linee guida (3) per la creazione, il mantenimento e l'utilizzo di biobanche genetiche. Il documento è stato scritto sulla base di documenti nazionali e internazionali, ed è stato valutato da professionisti del settore.

Alleanza Contro il Cancro è partner del progetto BBMRI mediante la propria rete nazionale delle banche per la ricerca sul cancro. La rete di ACC vuole promuovere lo sviluppo delle banche dei tumori nelle strutture di ricerca, realizzate sulla base di protocolli omogenei per la raccolta, la manipolazione, la conservazione e la distribuzione dei campioni di tessuto neoplastico e normale.

Infatti, la ricerca oncologica di base e clinica, negli ultimi decenni, ha utilizzato sempre di più i tessuti oncologici umani rispetto alle linee cellulari e ai modelli animali. Questa tendenza è sostenuta sia dallo sviluppo degli studi molecolari e citogenetici, sia dal concetto che nel processo neoplastico giochino un ruolo fondamentale la cellula neoplastica e anche l'ambiente che la circonda.

Mentre gli studi con linee cellulari e modelli animali si sviluppano secondo procedure per lo più standardizzate, nel caso dei tessuti umani neoplastici si osserva una notevole variabilità sperimentale, legata ai diversi procedimenti di manipolazione, ai diversi ambienti clinici, al fatto che l'utilizzazione del materiale è sempre condizionata dal fine primario della diagnosi anatomopatologica. Tuttavia gli studi sui campioni umani sono insostituibili per la comprensione dei meccanismi di cancerogenesi, della progressione del tumore, della resistenza al trattamento e dell'esito dello stesso. Per questo motivo vi è un forte interesse a collezionare tessuti umani clinicamente caratterizzati.

Molti tipi di collezioni di materiale biologico sono rilevanti per la ricerca sul cancro (banche per l'oncologia), potendo comprendere depositi di tessuti tumorali ottenuti durante le normali operazioni cliniche, collezioni specializzate sviluppate nel contesto dei *clinical trial*, collezioni realizzate per studi epidemiologici, depositi di DNA o linee cellulari ottenuti da pazienti con storie ereditarie/familiari di tumori, collezioni di *microarray*, ecc.

L'allungamento costante della sopravvivenza dei pazienti oncologici e quindi del loro follow-up renderà le banche di campioni tumorali parte integrante della pratica medica.

La rete nazionale di banche per l'oncologia di ACC, è una rete volontaria di istituzioni che lavorano per creare un sistema ottimale per la condivisione dei campioni. Attualmente vi sono differenti livelli di interoperabilità dei sistemi adottati, perciò, per raggiungere un livello di maturità condiviso nelle differenti aree di criticità è necessario operare per fasi.

La rete nazionale di biobanche per l'oncologia di ACC, analogamente a quanto previsto nel progetto europeo, non prevede una banca unica centrale, anche se le concentrazioni favoriscono la diminuzione dei costi di gestione, ma si presenta, nei riguardi del progetto europeo, come hub nazionale per tutte le strutture che gestiscono e utilizzano campioni biologici per la diagnosi, la terapia e la ricerca sul cancro. Il progetto europeo BBMRI, come la rete di ACC, ha come finalità la standardizzazione di tutti i procedimenti riguardanti i campioni che possano minimizzare la variabilità scientifica associata agli stessi.

Infrastruttura europea BBMRI

Il Settimo Programma Quadro (7PQ) (2007-2013) "Costruire l'Europa della conoscenza" risponde alle esigenze dell'Unione europea in materia di crescita e di occupazione. In questo ambito il programma specifico "Capacità" mira essenzialmente all'introduzione di nuove infrastrutture di ricerca e innovazione in tutta l'Europa. Le nuove infrastrutture sono state identificate dall'European Strategy Forum for Research Infrastructure (ESFRI) su mandato del Consiglio Competitività dell'Unione. Le infrastrutture dedicate alla ricerca biomedica sono di particolare rilevanza per Alleanza Contro il Cancro, che partecipa alla costruzione di tali infrastrutture nell'ambito delle attività previste dall'art. 3 DM 21 luglio 2006. Tali infrastrutture sono interdipendenti tra loro tanto che nella infrastruttura BBMRI è previsto un apposito comitato di coordinamento.

Il rapido avanzamento della ricerca genomica e biomedica e la disponibilità di tecnologie innovative permettono oggi di differenziare le malattie multifattoriali in entità diagnostiche più precise, fattore indispensabile per lo sviluppo della medicina personalizzata, con l'obiettivo di rendere il trattamento più efficace, ridurre gli effetti collaterali, migliorare il disegno dei protocolli clinici, migliorare la prevenzione. Per chiarire l'eziologia delle malattie complesse è necessario avere a disposizione ampie raccolte di campioni biologici e dati epidemiologici, clinici, biologici e molecolari su grandi numeri di pazienti e soggetti sani.

Le biobanche, istituzioni che raccolgono e conservano sangue, DNA, tessuti, cellule e dati, sono particolarmente numerose in Europa, e costituiscono un patrimonio di grande rilevanza scientifica ed economica. Le biobanche, le risorse biomolecolari e gli strumenti di analisi molecolare sono infatti uno strumento essenziale per la ricerca sulla funzione genica, sui geni associati a malattie, sulle interazioni gene-ambiente, sui geni target per la *drug discovery*, sui biomarcatori per le terapie individualizzate.

Queste istituzioni nazionali, pur se di grande valore e tradizione, soffrono della frammentazione della ricerca europea in quest'ambito, della presenza di regole di accesso diverse, e soprattutto della mancanza di standard comuni di riferimento. Questo spesso impedisce di utilizzare nello stesso studio campioni provenienti da diverse biobanche, elemento

indispensabile per raggiungere una adeguata significatività statistica e per affrontare lo studio delle malattie rare. La conseguenza è la duplicazione di progetti simili, lo spreco di energie e di risorse, la difficoltà di mettere a punto una politica di finanziamenti a lungo termine e di ampio respiro. È concreto quindi il rischio che la commercializzazione dei risultati dell'analisi di queste risorse avvenga fuori dall'Europa. La capacità di sviluppare reti di biobanche è indispensabile anche per disegnare studi strutturati come trial clinici di fase II e III, per la convalida e il trasferimento dei biomarcatori alla terapia.

La costruzione di una infrastruttura europea che raccolga e coordini le biobanche europee permetterà di sviluppare il potenziale di queste risorse e di facilitare alle istituzioni accademiche e industriali europee l'accesso ai materiali e alle informazioni, grazie alla rilevazione e catalogazione delle risorse esistenti, alla definizione di regole di accesso chiare e condivise, alla promozione degli scambi transnazionali di materiali biologici e dati, allo sviluppo coordinato di risorse e tecnologie, al superamento della frammentazione e allo sviluppo di strumenti di finanziamento.

I principi alla base della nuova infrastruttura sono l'eccellenza scientifica e la rilevanza europea delle istituzioni partecipanti, la prospettiva a lungo termine dei progetti di *biobanking*, la trasparenza delle finalità, un'organizzazione efficiente e flessibile, la valorizzazione delle risorse esistenti in termini di strutture e competenze.

Le problematiche più rilevanti che l'infrastruttura dovrà affrontare riguardano la standardizzazione dei campioni e dell'informazione, le regole di accesso ai materiali, le questioni etiche e legali, la sostenibilità a lungo termine.

L'infrastruttura europea BBMRI si pone l'obiettivo di valorizzare e incrementare l'eccellenza scientifica della ricerca biomedica europea, e di migliorare ed espandere la competitività della ricerca e dell'industria biotecnologia nel contesto globale, attraendo investimenti da parte di industrie farmaceutiche e istituzioni di ricerca extraeuropee.

Faranno parte di BBMRI:

- Biobanche di diverse tipologie (collezioni di DNA, tessuti, cellule, sangue e fluidi biologici, corredate di dati clinici, ambientali, di stile di vita e follow-up):
 - i. Coorti di popolazione (anche prospettive e di gemelli)
 - ii. Coorti di casi clinici / controlli, anche specifiche per patologia
 - iii. Coorti di popolazioni isolate.
- Risorse biomolecolari (collezioni di anticorpi, cloni ORF, libraries di siRNA, proteine, linee cellulari ecc.).

BBMRI si propone di fornire alla comunità scientifica e industriale europea:

- Standard di riferimento e linee guida per collezione, conservazione, caratterizzazione e controllo di qualità dei campioni
- Un'infrastruttura per la raccolta dei dati e per il *biocomputing*
- Una piattaforma per l'analisi e l'armonizzazione dei diversi contesti europei riguardo agli aspetti etici, legali e sociali del *biobanking*
- Soluzioni per la gestione e il finanziamento dell'infrastruttura:
 - i. Contratti che definiscano le interazioni tra i membri, e i termini e le condizioni dell'appartenenza a BBMRI
 - ii. Contratti negoziati tra BBMRI e i suoi membri e organizzazioni finanziatrici, per rafforzare il finanziamento a lungo termine
 - iii. Accordi per l'accesso ai campioni e ai dati, e politiche di *data-sharing*
 - iv. Una struttura legale appropriata.

Molte biobanche europee hanno espresso interesse per BBMRI (<http://www.biobanks.eu>) e contribuiranno al progetto; la fase preparatoria trarrà vantaggio dal lavoro svolto, dai risultati e dal consenso internazionale già raggiunti nell'ambito di iniziative e progetti europei e internazionali in corso o conclusi (progetti finanziati nell'ambito di 5PQ, 6PQ, 7PQ, consorzio P3G, WHO, iniziativa OCSE sui BRC, linee guida ISBER).

La fase preparatoria di BBMRI è organizzata su tre livelli: operativo (*hub*), esecutivo (*Executive Management*), strategico (*Governance Council, Advisory Board, Stakeholders Forum*).

Componenti chiave dell'infrastruttura sono le grandi collezioni di campioni biologici delle diverse (sotto)popolazioni europee, che devono essere costantemente arricchite dai dati sempre aggiornati sullo stato di salute, gli stili di vita e l'esposizione ambientale dei donatori. Solo una rete federata di centri in tutti gli Stati Membri (4) può garantire questo risultato, e di conseguenza, BBMRI deve essere organizzato in una rete distribuita di centri di coordinamento: *hub*, che coordinano le attività dei diversi domini, come raccolta, scambio e analisi di campioni e informazioni. Le biobanche di popolazione e di patologia, le risorse biomolecolari e i centri tecnologici membri di BBMRI sono associati al centro di coordinamento per il loro settore di attività. Le istituzioni pubbliche e private (università, centri di ricerca, ospedali, aziende biotecnologiche) che forniscono campioni biologici, dati, tecnologie e servizi possono essere associate come *associated partner* ai membri BBMRI.

Questa struttura garantisce una grande flessibilità, in quanto nuovi membri e partner possono associarsi alla rete in qualunque momento, e la rete può adattarsi alle esigenze emergenti della ricerca biomedica. L'infrastruttura telematica, che utilizza un'architettura database federata e una tecnologia *grid computing*, integrerà la rete complessa di *hub*, membri e partner in un'unica infrastruttura virtuale (4).

La durata della fase preparatoria dell'infrastruttura europea è stimata in due anni, al termine dei quali si passerà alla fase successiva, di costruzione dell'infrastruttura europea

Conclusioni

Il progetto europeo BBMRI mira a costruire una infrastruttura europea coordinata per favorire studi di prevenzione e trial per malattie comuni e rare. La rete dovrebbe sopperire alla frammentazione e sottoutilizzo delle attuali banche esistenti con riferimento particolare alle raccolte di campioni di sangue, di tessuti congelati, di cellule, di DNA, centri di risorse molecolari. Le biobanche associano molteplici tipi di informazioni che risulterebbero maggiormente sfruttabili per finalità di ricerca e cura se si potessero interfacciare con dati conservati in altre banche europee. All'infrastruttura europea, in fase di costruzione, partecipa il CNBBSV della Presidenza del Consiglio che ha identificato nella rete delle banche afferenti ad Alleanza Contro il Cancro lo *hub* nazionale, intorno al quale costruire la partecipazione all'iniziativa europea. Tra i *workpackage* che costituiranno la fase preparatoria del progetto, alcune tematiche quali la cooperazione internazionale e gli aspetti legati alle banche di cellule, saranno assegnate all'Italia.

Bibliografia

1. Organisation for Economic Co-Operation and Development. *Biological resource centres: underpinning the future of life sciences and biotechnology*. Paris: OECD; 2001. Disponibile all'indirizzo: <http://www.oecd.org/dataoecd/55/48/2487422.pdf>; ultima consultazione 20/9/07.

2. Organisation for Economic Co-Operation and Development. *OECD Best Practice guidelines for biological resource centres*. Paris: OECD; 2007. (OECD Publishing 2007). Disponibile all'indirizzo: <http://www.oecd.org/dataoecd/7/13/38777417.pdf>; ultima consultazione 20/9/07.
3. Dagna Bricarelli F, Baldo C, Filocamo M, Monaco L (Ed.). *Biobanche genetiche. Linee guida*. Insetto *Analysis* 5/6: 2003. Disponibile all'indirizzo: <http://www.telethon.it/ricerca/pdf/Revisori/Biobanche.pdf>; ultima consultazione 20/9/07.
4. Litton JE, Muilu, J, Peltonen L. The Federated Database - Basis for biobank-base post-genome studies, integrating phenome and genome data from 600 000 twin pairs in Europe. *Eur J Human Genet* 2007, in press.

EUROPEAN AND DEVELOPING COUNTRIES CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP FOR POVERTY RELATED DISEASES (EDCTP): ADOZIONE DELL'ARTICOLO 169 DEL TRATTATO DELL'UNIONE

Stefano Vella

Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

HIV/AIDS, malaria, tubercolosi (*poverty related diseases*) affliggono numerosi paesi in via di sviluppo al punto di ostacolarne lo sviluppo economico e sociale. L'affrancamento dalla povertà in questi paesi passa anche attraverso la lotta contro queste malattie. Ciò rappresenta un obiettivo fondamentale delle politiche comunitarie e una delle priorità del piano d'azione della Commissione Europea.

Il Programma d'Azione "Azione accelerata di lotta contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi nel quadro della riduzione della povertà" concernente le malattie connesse alla povertà, approvato dal Consiglio nel 2000 e dal Parlamento Europeo nel 2001, ha previsto il rafforzamento dei finanziamenti pubblici e il coordinamento della ricerca a livello europeo per lo sviluppo di nuovi farmaci, vaccini o strategie terapeutiche per affrontare le tre malattie in questione.

Gli Stati Membri dell'Unione Europea hanno pertanto riconosciuto la necessità di un impegno politico comune e di uno sforzo congiunto per valorizzare gli investimenti realizzati dall'Europa nella lotta contro le *poverty related diseases*.

In questo contesto, la Direzione Generale Ricerca della Commissione ha istituito un partenariato per gli studi clinici tra Europa e i Paesi in Via di Sviluppo con lo scopo di finanziare e coordinare ricerca e studi clinici per lo sviluppo di nuove strategie per la lotta ad HIV/AIDS, malaria e tubercolosi. Tale iniziativa è denominata *European and Developing Countries Clinical Trial Partnership* (EDCTP) (Partenariato Europa-Paesi in Via di Sviluppo per gli Studi Clinici).

La base politica dell'EDCTP è rappresentata dall'adozione dell'articolo 169 del Trattato dell'Unione, che prevede la realizzazione di un programma congiunto, e consente alla Comunità Europea di partecipare a programmi di ricerca intrapresi collaborativamente da diversi Stati Membri.

L'articolo 169 è adottato mediante un processo di co-decisione tra il Parlamento Europeo e il Consiglio. Attori politici del processo di adozione dell'articolo 169 sono gli Stati Membri, mentre gli attori operativi sono i responsabili dei programmi nazionali.

L'EDCTP è il primo progetto Comunitario ad aver percorso la via dell'articolo 169 ed ha formalmente preso avvio il 26 giugno 2003. La struttura legale che l'assemblea degli Stati Membri si è data per il governo dell'iniziativa è quella di un Gruppo Europeo di Interesse Economico (GEIE), o *European Economic Interest Grouping* (EEIG). Questo è composto dagli Enti Governativi Nazionali dei paesi partecipanti identificati da ciascuno Stato Membro. Il nostro Paese è rappresentato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), su delega del Ministero dell'Università e della Ricerca.

L'EDCTP-EEIG si compone di tre organi:

– *Assemblea*

È il principale organo decisionale dell'EEIG. Essa delibera su aspetti legali, finanziari e di governo e fornisce l'approvazione finale dei piani strategici e operativi sviluppati dal *Partnership Board*.

– *Partnership Board*

È l'organismo tecnico-scientifico dell'EDCTP. Si compone di 15 esperti, di cui 12 votanti e tre osservatori (due nominati dalla Commissione e uno dall'OMS). Ha il compito di studiare e proporre all'Assemblea tutti gli interventi più appropriati, nell'ambito della ricerca clinica e di quanto ad essa propedeutico (*capacity building* e interventi strutturali), per la lotta alle tre malattie.

– *Segretariato*

Ha una sede a L'Aia e una sede distaccata in Sud Africa. È l'organismo esecutivo delle attività dell'EDCTP. Esso implementa le politiche e le strategie del programma stabilite dall'Assemblea.

Le risorse economiche messe in gioco in questo programma ammontano a 600 milioni di euro, per il periodo iniziale di 7 anni, dei quali 200 milioni provengono dagli Stati Membri, 200 milioni dalla Comunità Europea e 200 milioni dall'industria o altri donatori. L'ISS è rappresentato, in seno all'Assemblea degli Stati Membri, dal Dr. Stefano Vella, su delega del Presidente, il Prof. Enrico Garaci. Nell'autunno 2005 il Dr. Vella è stato nominato *Vice-Chair* dell'Assemblea. Inoltre, il Dr. Antonio Chiesi è stato indicato quale *European Networking Officer* per l'ISS e incaricato dell'attività di coordinamento delle politiche nazionali nell'ambito del progetto di *Networking Nord-Nord*. Egli fa inoltre parte della ENNP Task Force, istituita nel marzo 2007.

L'EDCTP costituisce una novità assoluta in termini di portata e di ambizione. Coinvolge e abbraccia tutte le attività di ricerca e di sviluppo clinico svolte dagli Stati Membri e dalla Commissione Europea, e segue tre grandi obiettivi intrinsecamente legati alle politiche europee globali:

- *networking* dei programmi nazionali quale contributo alla strutturazione dello Spazio Europeo della Ricerca;
- accelerazione dello sviluppo di nuovi interventi e trasferimento tecnologico dalla ricerca alle applicazioni cliniche;
- istituzione di un vero partenariato sostenibile nel lungo periodo tra Europa e Paesi in Via di Sviluppo nella lotta alle malattie legate alla povertà.

L'ISS ha apportato, fin dalle fasi iniziali di questa iniziativa, un significativo contributo al suo pieno successo, lavorando con grande impegno e riconoscimento nel 2006 in ordine ai temi legati ai tre grandi obiettivi di cui sopra. L'ISS ha partecipato attivamente alle attività di governo, coordinamento della ricerca e *networking* dell'EDCTP. In particolare l'ISS, in seno all'EDCTP, ha contribuito a promuovere nel 2006 numerose attività di *networking* (Nord-Nord, Sud-Sud e Nord-Sud), a lanciare bandi per attività di *capacity building* e ricerca clinica in Africa, a coadiuvare il Segretariato nelle sue funzioni e nelle sue attività. Inoltre l'ISS sollecita e promuove la partecipazione di altre Istituzioni Nazionali ai bandi lanciati dall'EDCTP su indicazione dell'Assemblea.

Tutte le attività svolte e promosse dall'EDCTP, i bandi lanciati (aperti e chiusi), i meeting e i convegni promossi e quanto altro sono consultabili sul sito www.edctp.org

Nel corso del 2007 l'ISS si propone di proseguire e intensificare le attività condotte nel 2006. In particolare continueranno ad essere seguiti i lavori dell'Assemblea, del Segretariato, le attività di *networking*, i programmi di *capacity building* e di ricerca clinica.

Inoltre proseguirà l'attività di promozione di altre istituzioni italiane nei diversi contesti in cui l'EDCTP opererà.

Si lavorerà infine a migliorare la comunicazione e la collaborazione interna ed esterna al fine di "fare sistema" a livello istituzionale e a livello Paese per garantire la migliore performance possibile del "sistema Italia" in un contesto così rilevante e ricco (600 ml di Euro in 7 anni) non solo per la salute e la prosperità dei popoli dell'Africa sub-sahariana, ma anche per il comparto della ricerca e della cooperazione nazionale.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Filippo Belardelli (a), Francesca D'Alessandro (b, c), Maria Ferrantini (a), Claudio Lombardo (b, d), Franca Moretti (a)

(a) *Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova*

(c) *Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Telematica -DIST- Università degli Studi di Genova*

(d) *Focal Point International Affairs, Alleanza Contro il Cancro, Roma*

A dispetto dell'evoluzione della ricerca europea, non si è assistito a una parallela maturazione delle modalità organizzative con le quali i singoli Stati Membri dovrebbero favorire la partecipazione della comunità scientifica nazionale ai programmi quadro di Ricerca e Sviluppo Tecnologico (R&ST). In Italia si nota spesso una grande difficoltà a creare le necessarie interazioni istituzionali delle quali necessiterebbe un Paese che ambisca ad assumere un ruolo da protagonista, perlomeno nei settori ritenuti d'eccellenza per la qualità dei suoi ricercatori e delle sue imprese.

Nonostante le numerose iniziative, strumenti e programmi messi a punto dalla Commissione Europea, appare evidente la frammentazione esistente all'interno della comunità scientifica, la mancanza di un efficiente sistema di interazione con le imprese, la difficoltà e l'inerzia con la quale il sistema, nel suo complesso, ha reagito ai rapidi cambiamenti intervenuti nell'ultimo decennio.

Le entità governative nazionali e locali, consapevoli di una improrogabile necessità di concentrare gli sforzi per consentire al Paese di partecipare con razionalità alla costruzione dello Spazio Europeo della Ricerca a supporto di un'economia basata sulla conoscenza, hanno messo a punto un programma di concertazione interministeriale che dovrebbe consentire di ridurre la frammentazione delle risorse dedicate alla ricerca e allo sfruttamento dei risultati. Lo sforzo della pubblica amministrazione deve trovare adeguate risposte anche da parte della comunità scientifica che dovrebbe favorire la nascita di un dialogo interno per evitare che i nuovi strumenti a supporto della ricerca si traducano in ulteriori ostacoli alla maturazione del sistema e al rallentamento del processo di partecipazione alla costruzione dell'Europa della conoscenza dove scienza e impresa sono alleati. Il potenziamento e la garanzia della competitività dell'industria europea basata sulla produzione e sfruttamento della conoscenza, oltre a richiedere un incremento delle spese di R&ST, lo stimolo alla ricerca di base e alle attività formative lungo tutto l'arco della vita con un forte interscambio academia-impresa, richiedono anche una riflessione sulle infrastrutture europee, centralizzate o in rete, che consentiranno ai ricercatori di avere accesso ad attrezzature complesse e, nel caso specifico della biomedicina e delle scienze della vita, a collezioni di materiale biologico o dati biomolecolari.

L'incontro voluto dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con il Ministero della Ricerca e l'associazione Alleanza Contro il Cancro, ha espresso la necessità di sostenere un dialogo tra Ministeri, enti di ricerca, imprese e singoli ricercatori, sulle metodologie da mettere in atto per consentire al Paese di partecipare in maniera adeguata alla costruzione delle grandi infrastrutture europee, alle reti di ricerca e alle piattaforme tecnologiche. Condizione necessaria perché da tale partecipazione il Paese tragga benefici concreti, durevoli e sostenibili, sarà il sostegno ad un dialogo aperto e continuativo tra le realtà che si sono dimostrate sensibili all'argomento, creando nel contempo un ponte con quanti dimostreranno interesse per consentire alle strutture governative competenti di sostenere a livello europeo un programma che rappresenti e soddisfi gli interessi del Paese.

Le reti tematiche del Ministero della Sanità già operative e quelle in fase di lancio, possono essere un punto di partenza importante se integrate in una strategia di sistema che guardi all'Europa con la volontà di premiare il meglio ovunque si trovi per consentire ai nostri ricercatori e strutture di ricerca eccellenti di partecipare da protagonisti alla costruzione dello Spazio Europeo della Ricerca, unica garanzia per le nostre imprese di mantenere la loro competitività di prodotto, attirare imprese straniere ad investire in Italia e sostenere la nascita delle fabbriche del futuro.

In questo disegno di sistema è necessario pensare con adeguatezza al rapporto che si deve instaurare tra le reti tematiche e le infrastrutture multitematiche e multidisciplinari, anche con la finalità di adeguare il sistema di supporto finanziario e gestionale centrale e periferico e adottare nuovi approcci di programmazione, valutazione e controllo che tengano conto della concertazione nazionale in un sistema di ricerca in continua evoluzione non più ancorabile a decisioni non riferibili a politiche e programmazioni sovranazionali.

Troppo spesso si è assistito alla vana dispersione di forze e risorse non certo per scarsa competenza, ma per mancanza di una strategia mirante a favorire la costruzione di posizioni nazionali propedeutiche alla loro internazionalizzazione. Benché i nostri ricercatori partecipino singolarmente in modo adeguato alle iniziative europee, non altrettanto si può dire per le reti tematiche e il sistema nel suo complesso. È necessario che si superi un'attitudine spesso osservata finora e che è riferibile ad un sistema che cerca di trarre beneficio dalle reti per ambire a finanziamenti nazionali ma che nella competizione internazionale preferisce muoversi in maniera frammentata per non veder ridotta la visibilità del singolo a tutto vantaggio del gruppo.

Da qui l'esigenza di disegnare un progetto che ambisca a creare le condizioni necessarie a sviluppare in maniera sistematica l'abitudine a collaborare stabilendo interfacce formali con le istituzioni di riferimento attive in altri paesi e con i progetti europei d'interesse in atto o in fase di progettazione. In tale ottica, considerato che i singoli ricercatori sono più facilmente e regolarmente collegati ad iniziative sovranazionali, è fondamentale che la programmazione nazionale si esprima anche in funzione delle esigenze e dei *desiderata* che emergeranno dalla periferia seguendo un meccanismo *bottom-up*. Tale procedura dovrà trovare riscontro a livello centrale per affiancare finanziamenti nazionali a supporto di interventi preparatori verso la programmazione europea o internazionale in genere. Grande importanza rivestirà la possibilità di identificare i necessari collegamenti anche con le realtà regionali per rispondere all'esigenza di operare in sinergia con la programmazione dei fondi a finalità strutturale, sempre più orientati a sostenere la ricerca e il trasferimento dei risultati all'industria.

L'ISS, rispondendo ad una richiesta specifica del Ministero della Salute e in una logica di concertazione con il Ministero della Ricerca e altri enti, vuole rispondere a questa sfida mettendo in campo le forze migliori e le competenze derivanti dall'esperienza degli IRCCS (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) e dell'ISS stesso nella partecipazione ai programmi europei. La costruzione di un ambizioso progetto di internazionalizzazione rappresenta un'opportunità per consolidare la presenza in Europa della ricerca biomedica italiana a sostegno di processi traslazionali, per attirare l'interesse dell'industria, esportare competenze e prodotti verso paesi terzi, fornire alle nuove generazioni di ricercatori la speranza in un sistema dove la meritocrazia e l'eccellenza vengono premiate.

In tale contesto anche il termine "traslazionale" assume un significato di respiro e prospettiva più ampi: diventa infatti azione di sistema che si riconosce nel contesto di un IRCCS dove l'insieme "scoperta-validazione-applicazione" rappresenta il normale percorso che guida la programmazione di istituto. L'auspicio per il futuro è che l'attività di ricerca biomedica del Servizio Sanitario Nazionale possa caratterizzarsi ed essere valutata in tale scenario.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Litografia Chicca di Fausto Chicca
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, settembre 2007 (n. 3) 10° Suppl.