

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 21 novembre 2018, n. 2117

Art. 14 L.R. 44/2018, “Potenziamento degli investimenti in ricerca e innovazione”. Avvio della prima azione pilota per la costituzione del Tecnopolo per la Medicina di precisione. Approvazione schema di Convenzione Quadro ai sensi dell’art. 15, L. 241/1990.

Il Presidente della Giunta Regionale di concerto con l’Assessore allo Sviluppo Economico, Lavoro e Innovazione, sulla base dell’istruttoria espletata dalla Sezione Ricerca industriale Innovazione, Innovazione, confermata dal Direttore del Dipartimento Sviluppo Economico, Innovazione, Istruzione, Formazione e Lavoro, riferisce quanto segue.

Premesso che

- le politiche di ricerca e innovazione definite e attuate nel periodo di programmazione 2007-2013 hanno favorito un disegno organizzativo e relazionale ben strutturato del sistema dell’innovazione regionale, generando sintonia e sinergia tra gli attori fondamentali del sistema della conoscenza e del sistema produttivo, avviando una pratica sistematica di proposte di soluzioni di ricerca industriale e sviluppo sperimentale;
- con deliberazione n. 1732 del 01/08/2014, la Giunta Regionale ha approvato il documento “SmartPuglia 2020” che descrive i principali elementi che costituiscono la Strategia regionale per la ricerca e l’innovazione basata sulla Smart Specialisation per il ciclo di programmazione 2014-2020 e tende a realizzare il modello della quadrupla elica, ovvero istituzioni/PPAA, imprese, sistema della ricerca e cittadini/utenti attraverso un raccordo stretto delle strategie per la ricerca e l’innovazione;
- la Strategia è, quindi, una proposta di visione prospettica per realizzare un potenziamento progressivo e collettivo di capacità di dialogo e ascolto attraverso un uso intelligente, inclusivo e sostenibile delle tecnologie anche con il fine di favorire la creazione di reti lunghe di connessione per facilitare la circolazione dei saperi anche oltre la dimensione territoriale;
- nella “SmartPuglia 2020” è stata identificata tra le aree di innovazione prioritarie quella della “Salute dell’uomo e dell’ambiente” nel quadro di riferimento che incrocia le sfide sociali e le tecnologie abilitanti ed è previsto il monitoraggio di specifiche catene del valore globali anche con la finalità di accompagnare lo sviluppo combinato di eccellenze tecnologiche, capitale umano qualificato e capacità industriali in settori di mercato strategici;
- la vision dell’Area di innovazione “salute dell’Uomo e dell’ambiente” basa le sue fondamenta sulla possibilità di migliorare considerevolmente, attraverso l’uso intelligente delle nuove tecnologie, la qualità della vita dei cittadini, intesa quest’ultima come indicatore del “Benessere globale” sia reale che percepito.

Considerato che

- per rafforzare e potenziare le politiche regionali a favore della ricerca, in sede di definizione della legge di assestamento di Bilancio 2018, è stato promosso e approvato un articolo con la finalità di connettere gli investimenti a sostegno dell’ecosistema della conoscenza realizzati sul territorio regione negli ultimi due cicli di programmazione dei fondi strutturali attraverso le politiche trasversali per la ricerca e l’innovazione con quelle settoriali per la Salute, il Benessere delle persone, la Sicurezza, l’Ambiente, etc.;
- l’obiettivo che si intende perseguire è, pertanto, nel breve di identificare e avvianare azioni pilota e nel medio/lungo periodo ottenere una pratica sistematica di sintonia tra gli attori fondamentali del sistema della conoscenza, di sostegno a infrastrutture, ricerca, sviluppo sperimentale, appalti precommerciali e di sinergia dei fondi straordinari ed ordinari finalizzati al soddisfacimento dei fabbisogni sociali del territorio;

- l'integrazione tra le politiche di ricerca e innovazione con quelle connesse alle sfide sociali si realizza attraverso la cooperazione basata su una visione condivisa e su obiettivi comuni che promuovano sinergie evitando sovrapposizioni, in modo da ottenere risultati che soddisfino le esigenze dei cittadini, la complementarità tra le azioni pubbliche e private, attivando al tempo stesso gli strumenti a sostegno dell'Innovazione e riducendo il time-to-market dei risultati della ricerca, l'aumento del numero di risultati positivi, riducendo la complessa burocrazia e superando la frammentazione e lo sviluppo di azioni comuni di programmazione che contribuiscano a ridurre gli ostacoli in tutte le fasi della catena dell'innovazione;
- i progressi conseguiti dal processo di open innovation attivato dalle azioni pilota e il complessivo impatto devono essere assicurati al partenariato, ai principali stakeholder e all'intera comunità pugliese.

Valutato che

- tra le sfide sociali più rilevanti vi è la qualità e sostenibilità del sistema regionale di cura e prevenzione, la gestione delle fragilità, l'invecchiamento attivo ed in salute, anche attraverso la partecipazione dei cittadini;
- con questo approccio sistematico, è stata valutata l'ipotesi di una prima azione pilota di ricerca e innovazione che fa leva sulla Medicina di Precisione, che risponde alle sfide più pressanti che la medicina moderna deve affrontare, connesse alle patologie tumorali e di malattie neurovegetative e all'esigenza di tradurre in pratica clinica i progressi compiuti dalla ricerca di base;
- l'Azione Pilota prevede, quindi, la costituzione di un TecnoPolo per la Medicina di Precisione, che coinvolge l'Istituto di Nanotecnologie del CNR (CNR Nanotec) di Lecce, l'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari e l'Università di Bari;
- obiettivi di questa azione sono:
 - dare impulso alla ricerca nel settore della Medicina di Precisione sviluppando nuovi approcci innovativi basati sulle nanotecnologie e la successiva traslazione dei risultati nella prevenzione e nel trattamento delle patologie;
 - favorire l'attrazione di opportunità finanziarie e investimento su scala nazionale e internazionale;
 - avviare un programma innovativo di alta formazione nel settore scienze della vita nelle Università pugliesi, per creare un polo d'eccellenza e reti lunghe di connessione per facilitare la circolazione dei saperi, l'innovazione, la ricerca e la competitività anche oltre la dimensione territoriale;
- un ulteriore obiettivo, che si connette alla strategicità delle politiche regionali pianificate in questi ultimi anni, riguarda il potenziale sostegno che l'azione pilota in argomento potrà garantire per la nascita di nuove attività imprenditoriali ad alto contenuto tecnologico, incrementando e valorizzando l'ecosistema delle imprese innovative pugliesi.

Dato atto che

- il CNR nel piano triennale 2017-2020 ha previsto la realizzazione in Lecce di un Polo Nazionale di Nanotecnologia applicata alla Medicina di Precisione in Oncologia e Neurologia. Struttura di riferimento del Polo è l'Istituto di Nanotecnologia (CNR NANOTEC);
- il progetto "Distretto Ditech. Realizzazione campus di nanotecnologie" è stato finanziato dalla Regione Puglia per un importo di 10 milioni di euro nell'ambito dell'APQ Ricerca a seguito della sottoscrizione del Disciplinare del 30/04/2008 e acquisito il 21/09/2011 al PO FESR 2007-2013 - Linea 1.2 Azione 1.2.5 "Rafforzamento del potenziale scientifico del distretto tecnologico dell' "high-tech sull'intero territorio regionale". Con tale finanziamento è stata realizzata presso il campus universitario Ecotekne di Lecce

l'infrastruttura di ricerca attualmente sede dell'Istituto di Nanotecnologia del CNR. Tale infrastruttura è costituita da 7 blocchi (A-G) di 12 mila mq. complessivi, suddivisi in 7 *facilities open access* dedicati alla ricerca nell'ambito delle nano scienze;

- il MIUR ha finanziato all'Istituto di Nanotecnologia del CNR 4.9Meuro per l'implementazione di un Tecnopolo per la fotonica e le nanotecnologie per la Medicina di Precisione (finanziamento approvato dal Cipe con delibera del 7 agosto 2017);
- l'Università di Bari, come indicato nella propria programmazione strategica, si impegna a promuovere e valorizzare sia la Ricerca di base che quella applicata, e tutte le loro ricadute nei processi culturali, sociali, economici e produttivi. L'Università intende promuovere, potenziare e consolidare a tutti i livelli i processi di integrazione e cooperazione con altre Università, Enti di ricerca e Organismi di alta qualificazione operanti sul territorio nazionale e internazionale;
- L'IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari è un soggetto strutturale del Servizio Sanitario Regionale e risponde alla missione di "Centro di riferimento oncologico regionale", con il compito di supportare le autorità regionali nella formulazione dei programmi, nella standardizzazione di metodiche diagnostico - terapeutiche per la validazione dei protocolli. La mission dell'Istituto consiste nella prevenzione, diagnosi, terapia medica, chirurgica e riabilitativa dei tumori perseguendo in questi campi l'eccellenza attraverso lo sviluppo della ricerca oncologica di base, traslazionale e clinica e il miglioramento dell'organizzazione dell'attività di cura e assistenza.

Dato atto che

- il comma 2 dell'art. 14 "Potenziamento degli investimenti in ricerca e innovazione" della legge regionale 10 agosto 2018, n. 44, prevede *"la Regione promuove una prima azione pilota per la costituzione del Tecnopolo per la Medicina di precisione e il sostegno alle attività di ricerca e sviluppo promuovendo intese"*;
- il successivo comma 4 recita: *"gli interventi sono programmati con provvedimenti della Giunta regionale e monitorati e valutati annualmente"* e il comma 5 prevede la *"copertura finanziaria per l'esercizio finanziario 2018 nell'ambito dell'asse 9, linea 9.12, del POR Puglia FESR FSE 2014/2020 per un importo di euro 3 milioni e per il periodo 2019 - 2023 con un finanziamento annuo pari a euro 5 milioni a carico del bilancio autonomo regionale per un onere complessivo pari a euro 28 milioni."*

Propone

- dare seguito alle previsioni dell'art.14 della legge regionale 10 agosto 2018, n. 44 e avviare la costituzione del "Tecnopolo per la Medicina di precisione";
- approvare lo schema di Convenzione Quadro in uno al relativo Allegato Tecnico, allegati e parti integranti del presente provvedimento, da sottoscrivere con il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) l'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari e l'Università di Bari;
- di affidare al Direttore del Dipartimento Sviluppo economico, innovazione, istruzione, formazione e lavoro il compito di proporre alla Giunta regionale la nomina di un comitato di monitoraggio della Convenzione Quadro, che avrà il compito di relazionare con periodicità almeno annuale sullo stato di avanzamento delle attività;
- di affidare ai dirigenti pro tempore della Sezione Ricerca, innovazione e capacità istituzionale e della Sezione Risorse strumentali e tecnologiche, responsabile dell'Azione 9.12 del POR Puglia FESR-FSE 2014-2020, ciascuno per la propria competenza, il compito di provvedere all'attuazione della Convenzione Quadro avendo cura di adottare ogni necessario atto amministrativo conseguente.

COPERTURA FINANZIARIA ai sensi del D. LGS n. 118/2011 e ss.mm.ii.

Il presente provvedimento trova copertura sul pertinente **capitolo di spesa n. 1307004** *“Spese per le politiche in materia di ricerca, innovazione, trasferimento tecnologico e alta formazione”* (art. 14 l.r n. 44 /2018 - assestamento 2018), per l'importo di **€ 5.000.000,00 E.F. 2019** e di **€ 5.000.000,00 E.F. 2020**, del Bilancio autonomo di previsione pluriennale 2018-2020.

Per le annualità successive si provvederà con le rispettive leggi di bilancio, nei limiti complessivi di ulteriori 15milioni del bilancio autonomo, oltre le risorse finanziarie del bilancio vincolato disponibili per l'attuazione dell'Azione 9.12 del POR Puglia FESR-FSE, per un importo massimo di 3milioni.

Ai relativi provvedimenti di impegno di spesa e di liquidazione si provvederà con successivi atti dirigenziali assunti dalla Sezione Ricerca, innovazione e capacità istituzionale.

Il Presidente di concerto con l'Assessore allo Sviluppo Economico, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale che rientra nelle competenze della G.R. a norma dell'art. 4 comma 4 lettere a e k della LR. n. 7/97.

LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente della Giunta Regionale resa di concerto con l'Assessore allo Sviluppo Economico;
- viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento
- a voti unanimi espressi nei modi di legge;

DELIBERA

- di condividere e fare propria la relazione che qui si intende integralmente riportata;
- dare seguito alle previsione dell'art.14 della legge regionale 10 agosto 2018, n. 44 e avviare la costituzione del *“Tecnopolo per la Medicina di precisione”*;
- approvare lo schema di Convenzione Quadro in uno al relativo Allegato Tecnico, allegati e parti integranti del presente provvedimento, da sottoscrivere con il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) l'IRCCS Istituto Tumori *“Giovanni Paolo II”* di Bari e l'Università di Bari.;
- di dare atto che la Convenzione Quadro sarà sottoscritta dal Presidente della Regione Puglia, in qualità di legale rappresentante;
- di affidare al Direttore del Dipartimento Sviluppo economico, innovazione, istruzione, formazione e lavoro il compito di proporre alla Giunta regionale la nomina di un comitato di monitoraggio della Convenzione Quadro, che avrà il compito di relazionare con periodicità almeno annuale sullo stato di avanzamento delle attività;
- di affidare ai dirigenti pro tempore della Sezione Ricerca, innovazione e capacità istituzionale e della Sezione Risorse strumentali e tecnologiche, responsabile dell'Azione 9.12 del POR Puglia FESR-FSE 2014-2020, ciascuno per la propria competenza, il compito di provvedere all'attuazione della Convenzione Quadro avendo cura di adottare ogni necessario atto amministrativo conseguente;
- di pubblicare il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione Puglia.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA
ROBERTO VENNERI

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA
MICHELE EMILIANO

 REGIONE PUGLIA	Logo CNR	Logo IRCCS	Logo UniBa
--	----------	------------	------------

**PIANO PER L'INSEDIAMENTO DEL
"TECNOPOLO PER LA MEDICINA DI PRECISIONE"**

Convenzione Quadro ai sensi dell'art. 15, L. 241/1990

TRA

La **REGIONE PUGLIA**, di seguito denominata "Regione" con sede in Bari, Lungomare Nazario Sauro, n. 33 (CF 80017210727), legalmente rappresentata nella persona del Presidente Michele Emiliano;

Il **Consiglio Nazionale delle Ricerche**, di seguito denominato CNR, legalmente rappresentato nella persona del Presidente Prof. Massimo Inguscio;

l'**Università di BARI**, legalmente rappresentata nella persona del Magnifico Rettore Prof. Antonio Felice Uricchio;

l'**IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari**, legalmente rappresentato nella persona del Direttore Generale Dott. Antonio Delvino.

PREMESSO CHE:

La **Regione Puglia** intende potenziare l'impatto degli investimenti regionali in ricerca e innovazione, anche attraverso la leva della domanda pubblica di innovazione, sulla competitività del sistema economico, la crescita del capitale umano e sul benessere sociale e la qualità dei servizi erogati ai cittadini.

La Strategia per la Specializzazione Intelligente della Regione Puglia, **Smart Puglia 2020**, declina la "Salute dell'uomo e dell'ambiente" come Area di Innovazione prioritaria, ambito tematico integrato rivolto alla salvaguardia e al miglioramento dell'ambiente di vita per l'uomo, che poggia sull'applicazione di tecnologie a sostegno dell'assistenza e dell'autonomia degli individui, la ricerca sulle malattie rare e lo studio di nuove produzioni biochimiche.

La vision dell'Area di innovazione "salute dell'Uomo e dell'ambiente" basa le sue fondamenta sulla possibilità di migliorare considerevolmente, attraverso l'uso intelligente delle nuove tecnologie, la qualità della vita dei cittadini, intesa quest'ultima come indicatore del "Benessere globale" sia reale che percepito.

Al fine di raccogliere la sfida della messa in atto della Strategia, in particolare in questa Area di innovazione su cui la Regione Puglia ha manifestato la volontà di specializzarsi, è di fondamentale importanza il ruolo di ricettori proficui e pro-attivi che i soggetti regionali che insistono sull'Area svolgeranno.

L'art. 14 della legge regionale 10 agosto 2018, n. 44, prevede il potenziamento degli investimenti in ricerca e innovazione disponendo che la Regione promuove una **prima azione**



 REGIONE PUGLIA	Logo CNR	Logo IRCCS	Logo UniBa
--	----------	------------	------------

pilota per la costituzione del Tecnopolo per la Medicina di precisione e il sostegno alle attività di ricerca e sviluppo promuovendo specifiche intese.

Per le finalità della norma, la Regione integra le politiche in materia di ricerca, innovazione, trasferimento tecnologico e alta formazione potenziando gli ambiti di specializzazione regionale, a partire da quello della salute e del sistema di cure, con investimenti per la valorizzazione delle infrastrutture e del capitale umano impiegati nella ricerca e acquisti, anche pre-commerciali, di soluzioni innovative e prototipi, anche promuovendo intese istituzionali tra i diversi attori pubblici e privati.

Il **CNR** nel piano triennale 2017-2020 ha previsto la realizzazione in Lecce di un Polo Nazionale di Nanotecnologia applicata alla Medicina di Precisione in Oncologia e Neurologia. Struttura di riferimento del Polo è l'Istituto di Nanotecnologia (CNR NANOTEC).

Il progetto "*Distretto Ditech. Realizzazione campus di nanotecnologie*" è stato finanziato per un importo di 10 milioni di euro nell'ambito dell'APQ Ricerca a seguito della sottoscrizione del Disciplinare del 30/04/2008 e acquisito il 21/09/2011 al PO FESR 2007-2013 - Linea 1.2 Azione 1.2.5 "*Rafforzamento del potenziale scientifico del distretto tecnologico dell'high-tech sull'intero territorio regionale*". Con tale finanziamento è stata realizzata presso il campus universitario Ecotekne di Lecce l'infrastruttura di ricerca attualmente sede dell'Istituto di Nanotecnologia del CNR. Tale infrastruttura è costituita da 7 blocchi (A-G) di 12 mila m² complessivi, suddivisi in 7 *facilities open access* dedicate alla ricerca nell'ambito delle nanoscienze.

Il MIUR ha finanziato all'Istituto di Nanotecnologia del CNR 4.9Meuro per l'implementazione di un Tecnopolo per la fotonica e le nanotecnologie per la Medicina di Precisione (finanziamento approvato dal Cipe con delibera del 7 agosto 2017).

L'**Università di Bari**, come indicato nella propria programmazione strategica, si impegna a promuovere e valorizzare sia la Ricerca di base che quella applicata, e tutte le loro ricadute nei processi culturali, sociali, economici e produttivi. L'Università intende promuovere, potenziare e consolidare a tutti i livelli i processi di integrazione e cooperazione con altre Università, Enti di ricerca e Organismi di alta qualificazione operanti sul territorio nazionale e internazionale.

L'**IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II** di Bari è un soggetto strutturale del Servizio Sanitario Regionale e risponde alla missione di "Centro di riferimento oncologico regionale", con il compito di supportare le autorità regionali nella formulazione dei programmi, nella standardizzazione di metodiche diagnostico – terapeutiche per la validazione dei protocolli.

La mission dell'Istituto consiste nella prevenzione, diagnosi, terapia medica, chirurgica e riabilitativa dei tumori perseguendo in questi campi l'eccellenza attraverso lo sviluppo della ricerca oncologica di base, traslazionale e clinica e il miglioramento dell'organizzazione dell'attività di cura e assistenza.



 REGIONE PUGLIA	Logo CNR	Logo IRCCS	Logo UniBa
--	----------	------------	------------

**Tutto ciò premesso, le parti
CONVENGONO E STIPULANO**

**Articolo 1
Premesse e allegati**

Le premesse e l'Allegato Tecnico costituiscono parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.

**Articolo 2
Finalità**

1. E' oggetto della presente Convenzione l'insediamento e l'avvio del Tecnopolo per la Medicina di Precisione " (nel seguito "**Tecnopolo**") e il sostegno alle attività di ricerca e sviluppo condotto nell'ambito del Tecnopolo stesso.
2. Il Tecnopolo sarà localizzato nel corpo F (1200mq di superficie) dell'Istituto di Nanotecnologia del CNR c/o Campus Ecotekne, Via Monteroni, Lecce. Le attività di clinica e diagnostica verranno effettuate presso le strutture ospedaliere dell'IRCCS "*Giovanni Paolo II*" di Bari e dell'Università di Bari"
3. Il Piano delle attività previste nel Tecnopolo è riportato in Allegato Tecnico, parte integrante e sostanziale della presente Convenzione .
4. Il Tecnopolo, per il perseguimento delle proprie finalità, collaborerà con enti ed istituzioni di ricerca regionali, nazionali ed internazionali che operano in settori affini.
5. L'istituto di Nanotecnologia del CNR concorrerà alla realizzazione del piano delle attività di ricerca del Tecnopolo con risorse provenienti da progetti nazionali, progetti europei e contributi *in kind*, per l'equivalente di 9.0 milioni di euro.

**Articolo 3
Responsabilità e Piano finanziario dell'intervento**

Ai fini dell'attuazione di quanto previsto al precedente articolo 2, si prevede quanto segue.

1. CNR NANOTEC, IRCCS Giovanni Paolo II Bari e Università di Bari, sono i soggetti responsabili dell'attuazione dell'intervento e dell'utilizzo delle risorse finanziarie messe a disposizione per la sua realizzazione.
2. La Regione Puglia si impegna a rendere disponibili le risorse previste dell'art. 14, commi 5 e 6, della legge regionale 10 agosto 2018, n. 44.
3. Il flusso finanziario delle risorse dell'Asse 9, linea 9.12, del POR Puglia FESR FSE 2014/2020 e del Bilancio autonomo della Regione Puglia saranno regolate da specifici provvedimenti

 REGIONE PUGLIA	Logo CNR	Logo IRCCS	Logo UniBa
--	----------	------------	------------

delle strutture amministrative regionali responsabili, nel rispetto degli obiettivi della presente Convenzione e della normativa regionale, nazionale e comunitaria vigente.

4. Il finanziamento dell'Azione 9.12 del POR Puglia FESR FSE 2014/2020 è in favore esclusivo dell'IRCCS Giovanni Paolo II di Bari ed è subordinato alla verifica dei criteri di ammissione del Programma.

Articolo 4 Impegni delle parti

1. Per l'insediamento e l'avvio del Tecnopolo e per la realizzazione delle attività di ricerca, clinica e sviluppo ad esso connesso, le Parti si impegnano a:
 - a. rispettare i termini, le condizioni e la tempistica concordati ed indicati nella presente Convenzione e nell'Allegato Tecnico;
 - b. utilizzare forme di immediata collaborazione e di stretto coordinamento;
 - c. procedere periodicamente alla verifica dell'adempimento delle obbligazioni derivanti dalla Convenzione e, se necessario, proporre aggiornamenti al Comitato della Convenzione di cui al successivo Articolo 5.
2. Le Parti si impegnano a intraprendere e realizzare tutte le azioni necessarie per una pronta e completa implementazione delle attività oggetto della presente Convenzione secondo i tempi e le modalità previste nell'Allegato Tecnico.
3. Le Parti si impegnano ad utilizzare le risorse previste dalla presente Convenzione secondo le modalità che verranno concordate con la Regione Puglia, come previsto ai comma 3 e 4 dell'art. 3.
4. La regolamentazione della proprietà intellettuale e le regole di comportamento presso le sedi delle altre parti verranno definite entro e non oltre 90 giorni dalla stipula della convenzione.

Articolo 5 Responsabili della Convenzione

1. Coordinatore del Tecnopolo è il Prof. Giuseppe Gigli del CNR di Lecce.
2. Responsabili dell'attuazione delle attività delle singole Parti di cui all'Allegato Tecnico sono:
 - Prof. Giuseppe Gigli per l'Istituto di Nanotecnologia del CNR di Lecce;
 - Prof. Giancarlo Logroscino per l'Università di Bari;
 - Dott. Angelo Paradiso per l'Istituto Giovanni Paolo II di Bari.
3. Il Coordinatore e i responsabili delle singole attività rispondono del coordinamento, del monitoraggio del corretto avanzamento e dello stato di attuazione delle attività, proponendo, ove ritenute necessarie, modifiche all'Allegato Tecnico, che dovranno essere concordate ed approvate da tutte le Parti firmatarie.



 <p>REGIONE PUGLIA</p>	Logo CNR	Logo IRCCS	Logo UniBa
--	----------	------------	------------

4. La Regione Puglia nominerà un comitato di monitoraggio della convenzione, con il compito di elaborare un rapporto sullo stato di avanzamento delle attività con periodicità almeno annuale.

Articolo 6 **Efficacia e durata e recesso**

1. Gli impegni di cui alla presente Convenzione si intendono efficaci e vincolanti tra le Parti a far data dalla relativa stipula.
2. La presente Convenzione per l'istituzione di un Tecnopolo per la Medicina di precisione ha durata di 6 anni, rinnovabile mediante accordo scritto tra le parti.
3. Il piano scientifico, le specifiche attività e i relativi costi sono definiti nell'Allegato Tecnico, parte integrante e sostanziale della presente Convenzione. Ciascuna delle Parti avrà la facoltà di recedere dalla presente Convenzione, senza oneri o corrispettivi, dandone comunicazione scritta alle altre Parti con un preavviso di almeno 90 (novanta) giorni.
4. In caso di recesso restano salve le eventuali iniziative già avviate congiuntamente, salvo che le Parti di comune accordo non decidano diversamente.

Articolo 7 **Verifiche e poteri ispettivi**

1. La Regione si riserva il diritto di esercitare, in qualsiasi momento e con le modalità che riterrà più opportune, verifiche e controlli sull'avanzamento materiale e finanziario delle attività da realizzare e su quanto connesso all'adempimento degli obblighi a carico delle Parti in riferimento alla presente convenzione.

Articolo 8 **Trattamento dei dati personali**

1. Le PARTI si impegnano reciprocamente a trattare e custodire i dati e le informazioni, sia su supporto cartaceo che informatico, relativi all'espletamento di attività riconducibili al presente accordo e ai contratti e accordi discendenti, in conformità alle misure e agli obblighi imposti dal D. Lgs. 30.6.2003, n.196 "Codice in materia di protezione dei dati personali" ss.mm.ii. D.Lgs. n. 104 del 02.07.2010.

Articolo 9 **Disposizioni generali e finali**

1. Le Parti si obbligano a rispettare detta Convenzione in ogni sua parte, obbligandosi sin d'ora, a non compiere alcun atto successivo alla relativa stipulazione che violi o vero ostacoli il medesimo o che contrasti con esso. Le Parti si obbligano altresì a compiere tutti gli atti applicativi ed attuativi necessari alla sua esecuzione, assolvendo alle attività di



 REGIONE PUGLIA	Logo CNR	Logo IRCCS	Logo UniBa
--	----------	------------	------------

propria competenza ed a quelle eventualmente scaturenti dalle esigenze di coordinamento, con la massima diligenza e tempestività, al fine di assicurare la compiuta ed efficiente realizzazione degli obiettivi concordati e dell'oggetto della presente Convenzione .

Articolo 10 **Controversie**

1. Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione o dall'esecuzione della presente Convenzione, le Parti procederanno per via amministrativa, dopo aver esperito e senza alcun risultato, un tentativo di bonaria composizione extragiudiziale. Nel caso in cui non si dovesse pervenire ad un accordo, competente per eventuali controversie, è il Foro di Bari. Per quanto possa occorrere, restano comunque salve le competenze inderogabili previste dalle applicabili disposizioni di legge.

Articolo 11 **Modalità di sottoscrizione dell'Accordo**

1. Allo scopo di dare attuazione a quanto previsto dal comma 2 bis dell'art. 15 della legge 7.8.1990, n.241, inserito dall'articolo 6, comma 2, del D.L. 18 ottobre 2012, n.179, convertito con modificazioni in L.221/2012, in forza del quale dal 1° gennaio 2013 gli accordi tra pubbliche amministrazioni devono essere sottoscritti con firma digitale, pena la nullità degli stessi, si stabilisce che il presente accordo venga sottoscritto in modalità digitale.

Regione Puglia

Consiglio Nazionale delle Ricerche

Università di Bari

Istituto Tumori "Giovanni Paolo II",

Allegato 1

Annesso tecnico
NANOTECNOLOGIE PER LA MEDICINA DI PRECISIONE

INTRODUZIONE

La moderna medicina si trova a fronteggiare sfide sempre più pressanti, legate da un lato a patologie, quali i tumori e le malattie neurodegenerative, la cui prevalenza e rilevanza è destinata ad aumentare a causa degli stili di vita e dell'invecchiamento della popolazione, dall'altro all'esigenza di tradurre nella pratica clinica gli enormi progressi compiuti dalle scienze di base.

Gli studi più recenti prendono atto dei forti limiti degli approcci tradizionali, standardizzati su di un ipotetico paziente medio, e invocano piuttosto lo sviluppo e l'applicazione di trattamenti "su misura" per il singolo paziente, basati sul suo caratteristico profilo molecolare genotipico/fenotipico, oltre che sui fattori ambientali e socioeconomici. Questo approccio, definito **Medicina di Precisione**, permette di differenziare quadri clinici apparentemente sovrapponibili secondo criteri tradizionali e di intervenire in maniera mirata nei soggetti nei quali si hanno reali possibilità di produrre effetti terapeutici. All'avanguardia di questa tendenza è l'immunoterapia delle neoplasie ematologiche. L'impiego di linfociti T (anti-CD19 CAR-T cells) ingegnerizzati *in vitro* per riconoscere e uccidere le cellule leucemiche che esprimono una particolare molecola di superficie (CD19) ha ottenuto effetti spettacolari nella leucemia linfoblastica acuta, con remissione completa nel 90% dei casi refrattari a terapie convenzionali e perciò altrimenti gravati da un'aspettativa di vita praticamente nulla. Analoghi approcci sono in corso di sviluppo per altre leucemie, i linfomi e il mieloma multiplo.

Oltre alla variabilità tra pazienti apparentemente simili, all'interno dello stesso paziente la malattia coinvolge di regola una varietà di tipi e comportamenti cellulari, alcuni dei quali legati alla complessa reazione dell'organismo. Questa eterogeneità di fattori fornisce una ricca miniera di informazioni finora analizzata solo in maniera molto limitata, ostacolando la progettazione di modelli accurati e lo sviluppo di trattamenti efficaci. Si rendono quindi necessari nuovi strumenti che rendano possibile un'analisi multi-parametrica approfondita della composizione e dello stato funzionale delle cellule di organi sani e malati, sia per un'impostazione razionale delle terapie già disponibili, sia per lo sviluppo di nuovi protocolli diagnostici e terapeutici.

Gli obiettivi di breve e medio termine della Medicina di Precisione si possono sintetizzare in:

- definire biomarcatori che consentano di stratificare pazienti con presentazione clinica simile, identificando sottoclassi con valore prognostico e sensibili a terapie specifiche;
- sviluppare trattamenti mirati basati sulle alterazioni molecolari caratteristiche del paziente, e quindi candidate a rappresentare nuovi bersagli terapeutici specifici;
- mettere a punto migliori modelli per la valutazione preclinica delle terapie.

Il raggiungimento di questi obiettivi dipende in maniera critica da progressi tecnologici che consentano di condurre analisi high-throughput e ad alta sensibilità (a livello di singola cellula/singola molecola), con raccolta e correlazione sistematica dei dati molecolari e clinici. Per essere realmente produttive, tuttavia, le applicazioni alle esigenze cliniche, ossia la transizione dalla ricerca di base al letto del malato, richiede la cross-fertilizzazione interdisciplinare tra campi di ricerca tradizionalmente distinti, dalla medicina alla chimica, alla biologia, etc, e una stretta integrazione, preferibilmente anche logistica, tra ricercatori di base e clinici. In tale contesto le Nanotecnologie, intrinsecamente multidisciplinari e focalizzate sull'indagine e sulla manipolazione della materia e di fenomeni a livello nanometrico/molecolare, sono tra le componenti di punta del progresso tecnologico necessario alla Medicina di Precisione, in particolare per tutti gli aspetti che implicano analisi e manipolazioni di singole molecole e cellule.

Numerose sono le "proofs of concept" già dimostrate in campo diagnostico, terapeutico e preventivo, alcune delle quali stanno cominciando a tradursi in benefici tangibili per i pazienti. Tra queste:



- Nanovettori per imaging e terapia *in vitro* e *in vivo*;
- Microdispositivi integrati (LabOnChip) per analisi di biomarcatori e per il sequenziamento di DNA/RNA;
- Dispositivi elettronici flessibili/indossabili per il monitoraggio continuo di parametri vitali/biomarcatori;
- Materiali nanostrutturati per l'ingegneria tissutale.

L'importanza dell'applicazione della Medicina di Precisione, e il correlato sviluppo delle necessarie tecnologie trasversali, come le Nanotecnologie, ha già trovato eco in iniziative di alto profilo a livello politico. Negli USA è stata lanciata nel 2015 l'iniziativa per la Medicina di Precisione (US\$ 215 milioni per il 2016), che si aggiunge all' "Alliance for Nanotechnology in Cancer" e alla National Nanotechnology Initiative (US\$1.4 miliardi per il 2017), e che è stata parzialmente integrata nel più recente programma Cancer Moonshot. Anche nel Regno Unito è stato costituito un Programme Coordination Group per la Medicina di Precisione, ed è già operativo il programma UK Biobank (finanziamento iniziale di £62 milioni). Alcuni colossi dell'industria privata (Google Life Sciences, Apple, IBM, Microsoft, SAP, Pfizer etc.) hanno del pari lanciato importanti programmi di R&D mirati alla Medicina di Precisione.

INSEDIAMENTO DEL TECNOPOLO PER LA NANOTECNOLOGIA APPLICATA ALLA MEDICINA DI PRECISIONE

Oggetto della seguente iniziativa è la costituzione in Puglia di un TecnoPolo per la Nanotecnologia applicata alla Medicina di Precisione avente come nucleo fondatore l'Istituto di Nanotecnologia del CNR (CNR Nanotec) di Lecce, l'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari (Onco Bari) e il Centro di malattie neurodegenerative e dell'invecchiamento cerebrale (CMNDG) dell'Università di Bari presso l'Ospedale "G. Panico" di Tricase.

Nel campo delle Nanotecnologie CNR Nanotec di Lecce ha da tempo raggiunto una posizione di eccellenza a livello internazionale. Uno degli obiettivi strategici dell'Istituto è di applicare il know-how acquisito nel campo biomedico sviluppando nuovi strumenti per la Medicina di Precisione. Nel 2016, è stata siglata una convenzione di collaborazione scientifica tra CNR Nanotec di Lecce e le due istituzioni di riferimento in Puglia nei settori oncologico e delle malattie neurodegenerative: l'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari (Onco Bari) e il Centro di malattie neurodegenerative (CMNDG) di Tricase (riconosciuto ufficialmente dalla Regione Puglia con delibera della giunta regionale n. 1015 del 07/07/2016).

L'iniziativa si propone in prospettiva di coinvolgere l'intera rete di centri specialistici oncologici e neuroclinici pugliesi, e sarà aperta ad altri enti pubblici e privati disposti ad investire in Puglia. Sede principale del TecnoPolo è l'Istituto di Nanotecnologia del CNR presso campus Ecotekne in Lecce. Qui verranno dedicati 1200mq nell'edificio F, struttura realizzata con fondi della regione Puglia che verrà completata ed allestita con strumentazione ed attrezzature stato dell'arte nell'ambito della presente iniziativa. Le attività cliniche del TecnoPolo saranno condotte presso i centri ospedalieri di Onco Bari e CMNDG.

Obiettivo primario del TecnoPolo è dare impulso alla ricerca nel settore della Medicina di Precisione con approcci innovativi basati sulle nanotecnologie e la traslazione dei risultati nella prevenzione e nel trattamento dei tumori e delle malattie neurodegenerative. Ciò mira ad inserire la Puglia in un futuro network italiano di poli di eccellenza collegati a centri di ricerca (IRCCS) attivi nei macrosettori Oncologia e Neuroscienze per affrontare con approcci di ultima generazione patologie tra le più socialmente rilevanti della nostra epoca. La sinergia tra CNR Nanotec di Lecce, l'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari e il CMNDG di Tricase, insieme all'avvio nelle Università Pugliesi di un programma innovativo di alta formazione nel settore delle scienze della vita, permetterà di dare impulso alla medicina traslazionale in Puglia (dalla ricerca alla sperimentazione sull'uomo), creando un polo di rilevanza europea nella ricerca e nella clinica e



contribuendo ad **invertire sia il flusso di cervelli sia il flusso di pazienti** che ora dalla Puglia si dirige verso centri del Nord Italia ed europei clinici e di laboratorio.

Obiettivo secondario, ma altrettanto cruciale, è favorire la **nascita di attività imprenditoriali ad elevato contenuto tecnologico** (start-up, spin-off, etc) radicate sul territorio pugliese, che possano sviluppare a livello industriale i risultati della ricerca traducendoli in prodotti accessibili sul mercato, e quindi ai clinici e ai pazienti, con significative ricadute occupazionali. Tale aspetto necessita il parallelo avvio di un programma coordinato a livello regionale di incubazione/accelerazione di iniziative di imprenditoria innovativa, dunque la **creazione di un ecosistema di competenze in ambito scientifico, manageriale, economico e giuridico** capace di valorizzare il know-how acquisito in prodotti finiti spendibili sul mercato.

In sintesi, quindi, gli obiettivi si possono riassumere in:

- 1) sviluppare nuovi approcci diagnostici e terapeutici basati sulle nanotecnologie per applicazioni di Medicina di Precisione nei settori dell'immuno-oncologia e delle malattie neurodegenerative;
- 2) creare l'ambiente più favorevole alla crescita di una nuova generazione di nanotecnologi-medici nata ed educata all'interfaccia tra ricerca di base e clinica;
- 3) favorire lo sviluppo delle imprese locali già esistenti e sostenere la nascita di nuove imprese nel settore;
- 4) favorire l'attrazione di opportunità finanziarie e di investimento su scala nazionale ed internazionale.



Descrizione delle attività di ricerca per il periodo 2018 – 2023

L'obiettivo generale del TecnoPolo sarà lo sviluppo e la validazione di dispositivi, materiali e metodi che sfruttano fenomeni alla nanoscala per fornire strumenti diagnostici e predittivi più sensibili, accurati e informativi, e per rendere la terapia più efficace e mirata nei tumori e nelle malattie neurodegenerative.

A. NANOTECNOLOGIA

Le principali piattaforme nanotecnologiche che si intendono sviluppare ed esempi di applicazioni cliniche sono sintetizzate nei paragrafi seguenti. L'obiettivo generale è lo sviluppo di KETs (Key Enabling Technologies) applicabili in linea di principio sia allo studio dei tumori sia alle malattie neurodegenerative, anche se naturalmente le specifiche saranno adattate ai singoli casi.

1. LabOnChip per l'identificazione di biomarcatori: progettazione e realizzazione di microdispositivi integrati multifunzionali in grado di quantificare, separare e caratterizzare da minime quantità di campioni biologici ("biopsia liquida" o tradizionale) singole componenti (da molecole a cellule) implicate in processi fisiopatologici, e analizzarne lo stato funzionale con tecniche multiparametriche. In particolare, saranno sviluppati LoC per la biopsia liquida, ossia per la rilevazione affidabile di biomarcatori sia allo stato libero, sia incapsulati in vescicole (v. infra) con soglia di rilevazione significativamente inferiore all'attuale, ad es. utilizzando sensori basati su HEMT (High Electron - Mobility Transistors) e su metamateriali con caratteristiche fotoniche/plasmoniche chirali. I sensori saranno integrati in dispositivi microfluidici per consentire la preparazione del campione (sangue periferico o altri fluidi di facile prelievo quali saliva, liquor etc.), per implementare elevato parallelismo (multiplexing) e per incrementare la sensibilità minimizzando i volumi di reazione (ad es. per mezzo di droplet microfluidics o droplet digital PCR).

Saranno inoltre sviluppati LoC per identificare e separare le vescicole extracellulari (EV) in base a principi fisici (ad esempio dimensioni, carica elettrica) e bio/immunochimici (ad esempio molecole di superficie), e caratterizzarne il contenuto (ad es. mRNA e microRNA via deep sequencing). Le EV derivano da specifici processi cellulari di smistamento, assemblaggio e secrezione, e giocano un ruolo importante nello scambio di pacchetti di informazione tra cellule. In particolare, sono stati dimostrati ruoli sia nella progressione neoplastica e nei meccanismi di resistenza alla terapia, sia nel mantenimento della mielinizzazione, nella plasticità sinaptica, nella protezione dei neuroni da stress, nella propagazione intracerebrale di stati di misfolding di proteine e loro aggregati (tra cui $A\beta$ and tau in AD, α -synuclein in PD, TAR DNA-binding protein 43 (TDP43) e superoxide dismutase (SOD1) in ALS e FTD).

Saranno anche esplorate tecnologie a priori non selettive per la ricerca sistematica di nuovi biomarcatori, da utilizzare in screens diagnostici, prognostici e predittivi dell'efficacia della terapia.

Deliverables

Nanotec-D1.1 Progettazione e fabbricazione di un prototipo di dispositivo LabOnChip per biopsia liquida applicabile alla diagnosi precoce di marcatori del carcinoma polmonare non a piccole cellule e di malattie neurodegenerative ($A\beta$ /tau/ α synuclein/TDP43)

Nanotec-D1.2 Progettazione e fabbricazione di un prototipo di dispositivo LabOnChip per l'analisi di vescicole extracellulari

2. Nanovettori per imaging e terapia: sintesi di particelle micro/submicrometriche multifunzionali per la somministrazione di traccianti e trattamenti disegnati *ad hoc* per il paziente (anche mediante tecniche genetiche). Il trasporto e il rilascio selettivo di agenti terapeutici nelle cellule malate è essenziale per aumentarne l'efficacia terapeutica, evitando di incidere sui tessuti sani con effetti secondari devastanti. Gli effetti collaterali dei trattamenti chemioterapici sono un esempio dei limiti degli approcci



convenzionali basati su protocolli standard non specializzati sulle caratteristiche del paziente e non selettivi in termine di tessuti malati e non. Saranno in particolare sviluppati vettori in grado di: i.) trasdurre linfociti T *ex vivo* con recettori antigene-specifici chimerici (CAR) o naturali (TCR) e con sistemi in grado di produrre inattivazione via *editing* dei geni codificanti segnali inibitori (CTLA-4, PD1); ii.) stimolare i linfociti trasdotti per mezzo di antigeni specifici e segnali accessori (ad es. CD19 o anti-CD3 e CD28) per consentirne l'espansione ottimale *ex-vivo*. I nanovettori saranno basati su polimeri organici già approvati per uso farmaceutico o GRAS (Generally Regarded As Safe), forniti di funzionalità che consentano di raggiungere anche siti meno accessibili, quali il sistema nervoso centrale (attraverso le barriere ematoencefalica e ematoliquorale), o tumori con densa componente fibroso-stromale, e rilasciare selettivamente il carico terapeutico in risposta al microambiente tumorale. Sarà dato particolare rilievo alla progettazione di nanovettori per principi attivi o applicazioni terapeutiche di nuova concezione sviluppati dai partners, tra i quali farmaci per il controllo o la regressione di neuropatie degenerative, antitumorali e per sindromi accessorie (ad es. atrofia muscolare in ALS, cachessia in pazienti oncologici, malattie di Alzheimer e Parkinson nel diabete mellito).

Deliverables

Nanotec-D2.1 Progettazione e sintesi di vettori non-virali per la produzione di linfociti CAR-T

Nanotec-D2.2 Sviluppo di mezzi di contrasto specifici per imaging di depositi di A β /tau/ α synuclein/TDP43

3. OrganOnChip/Bioprinting: dispositivi e processi di fabbricazione in grado di posizionare e manipolare anche singole cellule (ad es. stampa 3D, tecnologie ottiche) o basati su autoorganizzazione della materia vivente (ad es. organoidi) per generare e mantenere *in vitro* su microchips sistemi cellulari in 3D che riproducano le architetture e le funzioni di organi sani e malati. Questi dispositivi mirano a consentire indagini in tempo reale ad alta risoluzione dei processi genetici e metabolici, delle dinamiche cellulari e degli effetti di trattamenti. Hanno quindi un enorme potenziale sia per lo studio dei fenomeni fisiologici e patologici, sia per lo sviluppo e test di nuove terapie, evitando molti degli svantaggi della sperimentazione preclinica su animali da laboratorio (tra cui rilevanza, costo e questione etiche). In particolare, la ricostruzione del microambiente tumorale del singolo paziente è cruciale per identificare e verificare terapie mirate. In collaborazione con Onco Bari, dispositivi di questo tipo saranno impiegati per: i.) esplorare le conseguenze funzionali delle mutazioni geniche identificate; ii.) validare preliminarmente *in vitro*, su materiale derivato dallo stesso paziente, l'efficacia e gli effetti collaterali delle terapie e identificare biomarcatori correlati; iii.) studiare il rilascio di EV nelle diverse fasi di progressione neoplastica. Un ulteriore obiettivo sarà la realizzazione di organi linfoidi sintetici, in grado di reclutare e attivare linfociti anti-tumore attraverso un programma sequenziale di rilascio controllato di fattori solubili e antigeni.

Nel campo delle malattie neurodegenerative, lo sviluppo di protocolli standardizzati per generare cellule e strutture neuronali da pazienti, sia tramite iPSCs (induced Pluripotential Stem Cells) che la transdifferenziazione di cellule somatiche, consentirà di identificare fenotipi correlabili alla patologia, e utilizzare High-Content Screens per fattori o molecole chimicamente semplici in grado di modificarli. Questo obiettivo richiede a sua volta biobanche di cellule derivate da pazienti con malattie neurodegenerative accuratamente caratterizzati.

Nel medio/lungo termine, un obiettivo chiave di questa linea di attività sarà da un lato la validazione per trials preclinici di sistemi *in vitro* di tipo MultiOrganOnChip (o HumanOnChip) tramite rigorosi test comparativi con i metodi attualmente codificati e basati su animali da laboratorio, dall'altro lo sviluppo di modelli *in silico* mutuati dalla Systems Biology per estrapolare i dati ricavati da OrganOnChip alla



fisiopatologia e farmacologia *in vivo* del singolo paziente, rendendone affidabili le indicazioni predittive di efficacia e sicurezza.

Deliverables

Nanotec-D3.1 Progettazione e fabbricazione di un prototipo di dispositivo OrganOnChip da biopsie di tumori solidi

Nanotec-D3.2 Progettazione e fabbricazione di un prototipo di dispositivo OrganOnChip da biopsie di pazienti con malattie neurodegenerative

Costi CNR Nanotec di Lecce (in milioni di euro)

	2019	2020	2021	2022	2023	Totale
Personale	0.80	0.95	1.20	1.30	1.30	5.55
Materiali di consumo	0.10	0.22	0.30	0.34	0.34	1.30
Strumentazione e infrastruttura	1.20	0.80	0.45	0.30	0.30	3.05
Consulenze	-	0.12	0.12	0.12	0.12	0.48
Manutenzioni e servizi di terzi	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.50
Spese generali	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.50
Missioni e conferenze	0.04	0.05	0.07	0.08	0.08	0.32
Totale	2.34	2.34	2.34	2.34	2.34	11.70



B. ONCOLOGIA

L'immunoterapia è la nuova frontiera per la cura del cancro e, nonostante sia solo agli albori, ha già dimostrato un grande potenziale in malattie resistenti ai trattamenti convenzionali, come le forme metastatiche del melanoma e del cancro ai polmoni non a piccole cellule (NSCLC), e la leucemia linfoblastica ed i linfomi refrattari o ricaduti. Allo stato dell'arte, l'immunoterapia del cancro segue due filoni principali, quello dei cosiddetti inibitori degli *immune checkpoints* e quello dei linfociti T ingegnerizzati con recettori chimerici (CAR). Mentre il primo è sostanzialmente appannaggio delle grandi aziende del farmaco e già disponibile sul territorio nazionale per alcuni tumori solidi, il secondo è guidato da gruppi accademici in collaborazione con l'industria farmaceutica biotecnologica. I diversi centri oncologici Italiani si stanno rapidamente attrezzando per contribuire, a diversi livelli, alla filiera dell'immunoterapia con linfociti CAR-T. Per poter fornire in un futuro molto prossimo anche ai pazienti pugliesi quest'innovativa opzione terapeutica, è necessario mettere rapidamente a sistema il già esistente Laboratorio di Terapia Cellulare dell'Istituto Oncologico di Bari. Quest'operazione beneficerà della collaborazione con il CNR Nanotec di Lecce e di sinergie con le emergenti nanotecnologie attingendo a competenze specifiche nel campo dell'immunoterapia con linfociti CAR-T. Dalla collaborazione con il CNR Nanotec di Lecce potrebbero beneficiare grandemente anche altre linee di ricerca in immunoterapia ed, in particolare, quelle rivolte a predire meglio e a potenziare l'efficacia degli inibitori degli *immune checkpoints*.

Il seguente progetto di sintesi si prefigge lo scopo di identificare le aree di intervento (sotto forma di *Work packages* o WP) di ricerca traslazionale nel campo dell'immunoterapia dei tumori che saranno perseguite presso l'Istituto Oncologico di Bari e che, attraverso risultati misurabili (*Deliverables* o D), porteranno a ricadute cliniche (*Milestones* o M) sui pazienti oncologici pugliesi. La completa realizzazione del programma traslazionale, tuttavia, passa attraverso fasi delicate, laboriose e necessariamente estese nel tempo. Oltre alla validazione analitica del biomarcatore o dispositivo o saggio, che prevede verifica della riproducibilità intra-interlaboratorio e intra-interoperatore, è infatti necessaria anche la validazione clinica attraverso studi esplorativi e successivamente studi confirmatori che prevedono, fra l'altro, utilizzo di casistiche cliniche prospettiche. La complessità di queste fasi giustifica, soprattutto per gli ambiziosi progetti che caratterizzano il presente programma, la tempistica descritta, che prevede, per tutti i WP di interesse oncologico, di arrivare alla fine del programma con prodotti pronti per una sperimentazione prospettica in clinica da condursi solo in programmi successivi.

TASK 1. NANO-IMMUNOTERAPIA CON LINFOCITI CAR-T

WP1.1 Immuno-monitoraggio di pazienti con linfoma e mieloma

Ad oggi, la terapia dei linfoma e del mieloma spesso richiede protocolli di chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, soprattutto nei casi refrattari. L'infusione di linfociti CAR-T specifici per l'antigene CD19, prevedibilmente disponibile in Italia già dal 2018, avviene solitamente a seguito di progressione dopo trapianto autologo. Al fine di identificare il momento ottimale per il prelievo di linfociti T da ingegnerizzare con il CAR si procederà a studi di immuno-monitoraggio delle sottopopolazioni linfocitarie T in pazienti trattati presso l'Istituto Oncologico di Bari a diversi tempi prima e dopo il trapianto (1, 3 e 6 mesi). La previsione è di studiare almeno 50 casi di linfoma e 50 casi di mieloma. Accanto a metodiche classiche di citometria a flusso (FACS), si analizzeranno marcatori proteomici e metabolomici anche in collaborazione con CNR Nanotec di Lecce. Tutti i dati generati saranno inseriti in un database integrato che verrà successivamente utilizzato per un'analisi retrospettiva al fine di ottimizzare i protocolli di produzione dei linfociti CAR-T (vedi WP1.2).

Deliverable

Onco-D1.1 Database di immuno-monitoraggio di pazienti con linfoma e mieloma



WP1.2 Produzione di linfociti CAR-T con vettori virali in un "sistema chiuso"

Attualmente la produzione di linfociti CAR-T da paziente avviene in strutture GMP di Classe 3, in cui operatori specializzati lavorano in isolamento. L'avvento dei nuovi sistemi "chiusi", tra cui il *CliniMACS Prodigy* di Miltenyi in corso di acquisizione all'Istituto Oncologico di Bari, promette di facilitare e "democratizzare" queste procedure, anche in strutture che abbiano a disposizione locali certificati a livello inferiore, ad esempio GMP di Classe 2. Dopo adeguato *training* del personale operante, si procederà a sessioni di produzione di linfociti T prima a partire da donatore sano e poi da paziente (previa approvazione da parte del Comitato Etico locale) mediante l'utilizzo di vettori virali all'interno del *CliniMACS Prodigy* (previa autorizzazione da parte della ASL). La validazione finale del prodotto cellulare (*identity* e *potency assays*) sarà eseguita tramite sia analisi al FACS di marcatori specifici sia studi funzionali (citotossicità, produzione di citochine). I risultati saranno incorporati nel database citato al WP1 e costituiranno una piattaforma per la messa a punto di protocolli innovativi di ingegnerizzazione non-virale dei linfociti T mediante nanovettori (vedi WP1.3).

Deliverable

Onco-D1.2 Datasets di validazione della produzione di linfociti CAR-T in un sistema chiuso

WP1.3 Sviluppo di nanovettori per la produzione di linfociti CAR-T

Allo stato dell'arte, i protocolli di ingegnerizzazione dei linfociti CAR-T utilizzano vettori virali che sono molto costosi e potenzialmente pericolosi. Recentemente, diversi gruppi hanno messo a punto metodi non-virali. Questi metodi vanno tuttavia ottimizzati per raggiungere un'efficienza paragonabile a quella dei vettori virali, un'attività già avviata presso il CNR Nanotec di Lecce attraverso nanovettori bio-compatibili. Una volta messi a punto in un sistema "aperto", i nanovettori verranno trasferiti presso l'Istituto Oncologico di Bari per la produzione di linfociti CAR-T nel *CliniMACS Prodigy*. Quest'attività richiederà a sua volta un'ottimizzazione dei processi e dei flussi. Un'altra innovazione attualmente in via di sviluppo presso il CNR Nanotec di Lecce, e che potrebbe giovare di validazione finale al *point-of-care* di Bari, è costituita da sistemi di analisi microfluidica operanti in *feedback* per l'automazione della produzione cellulare. Un sistema integrato finale, oltre a contribuire all'avanzamento della scienza medica in questo settore di frontiera, potrà essere ovviamente passibile di sfruttamento industriale mediante licenza o creazione di *start-up* dedicate, generando un importante valore aggiunto per l'economia locale.

Deliverable

Onco-D1.3 Progettazione e validazione di nanovettori non-virali per l'ingegnerizzazione di linfociti CAR-T tracciabili *in vivo*

Milestone di rilievo clinico per Task 1

Onco-M1.1 Validazione di approcci strumentali basati su MRI e/o PET per la predizione di risposta alla terapia con CAR-T sulla base della bio-distribuzione *in vivo*

Onco-M1.2 Sottomissione agli Enti regolatori di dossier per l'avviamento di una Unità clinico-traslazionale necessaria per la partecipazione ad almeno 1 trial clinico di fase I-II con CAR-T

TASK 2. PREDIZIONE DI RISPOSTA E NANO-IMMUNOTERAPIA CON INIBITORI DEGLI IMMUNE CHECKPOINTS**WP2.1 Ricerca di biomarcatori predittivi di risposta agli inibitori degli immune checkpoints**

Ad oggi il trattamento di alcune neoplasie può avvantaggiarsi dall'uso di anticorpi monoclonali inibitori degli *immune checkpoints*, che potenziano la risposta immunitaria anti-tumore endogena. I problemi clinici principali relativi all'uso di questi anticorpi inibitori sono: la bassa percentuale e la variabilità di risposta da tumore a tumore, e lo sviluppo di resistenza. Da qui emerge la necessità di identificare biomarcatori predittivi prima di tutto a livello tissutale ed in secondo luogo a livello circolante (ad es. plasma). Tali biomarcatori sono importanti sia per evitare di esporre pazienti a trattamenti potenzialmente tossici in assenza di efficacia, sia

per ridurre la spesa farmaceutica. Al fine di identificare biomarcatori predittivi analizzeremo quindi: *mutational load*, espressione genica del tumore, infiltrato e clonalità tumorale, genetica ed epigenetica del microambiente. Lo studio sarà nei primi anni condotto su tessuto tumorale e sangue di pazienti affetti da neoplasie solide quali melanoma e NSCLC sottoposti a trattamento con inibitori degli *immune checkpoints* per poi essere esteso anche a pazienti con neoplasie onco-ematologiche trattate con immunoterapia cellulare come illustrato nel Task 1. In parallelo simili analisi saranno condotte sui modelli messi a punto nel WP2.2. Le analisi genetico-molecolari ed epigenetiche saranno condotte con approcci metodologici innovativi di tipo *high-throughput* (NGS, nanostring, digital PCR, etc) ed in collaborazione con il CNR Nanotec di Lecce.

Deliverable

Onco-D2.1.1 Validazione analitica della firma di biomarcatori per la risposta all'immunoterapia

Onco-D2.1.2 Validazione clinica della firma di biomarcatori per la risposta all'immunoterapia

Milestone di rilievo clinico per WP2.1

Onco-M2.1 Disegno di protocollo per l'utilizzo clinico prospettico della firma genetica predittiva di risposta alla immunoterapia

WP2.2 Sviluppo di modelli cellulari predittivi di risposta agli inibitori degli *immune checkpoints*

Questa parte del progetto sarà attiva per tutta la durata dello stesso e sarà svolta nel Laboratorio di Farmacologia Sperimentale dell'Istituto Oncologico di Bari in collaborazione con il CNR Nanotec di Lecce. Lo scopo è di creare una "celluloteca" da campioni di pazienti affetti da varie patologie tumorali solide che all'inizio del progetto saranno in prima istanza il melanoma e il NSCLC. Insieme ai più comuni campioni congelati da tessuto, tale celluloteca conterrà modelli tumorali umani di nuova generazione (organoidi o *tumor-on-chip*). Dopo approvazione da parte del Comitato Etico locale, i campioni di tessuto tumorale saranno prelevati e dissociati nelle componenti cellulari. Queste saranno coltivate in matrici 3D e in presenza di fattori di crescita opportuni dando origine a strutture complesse replicanti il focolaio tumorale e contenenti cellule a vario grado di differenziazione, incluse staminali neoplastiche che ne consentono la propagazione a lungo termine. Per ottimizzare la generazione e la propagazione dei tumoroidi saranno impiegati anche dispositivi microfluidici progettati con CNR Nanotec Lecce. La validazione di questi modelli come rappresentativi della malattia originale sarà effettuata analizzando l'espressione di biomarcatori genetici ed immuno-istochimici in relazione a quelli ottenuti dalla biopsia primaria. La celluloteca sarà quindi utilizzata per studi farmacologici personalizzati, al fine di riscontrare *in vitro* a fini predittivi la risposta a vari agenti terapeutici, tra cui gli inibitori degli *immune checkpoints*. Il fine ultimo sarà quello di stabilire una banca di modelli cellulari in grado di identificare l'opzione terapeutica più efficace e meno tossica per ogni paziente.

Deliverable

Onco-D2.2.1 Generazione di una biobanca di organoidi tumorali da paziente per la predizione della risposta clinica ai trattamenti

Onco-D2.2.2 Screening farmacologici su colture tumorali 3D ex-vivo da paziente

Milestone di rilievo clinico per WP2.2

Onco-M2.2.1 Creazione di una banca di cellule tumorali *ex-vivo*

Onco-M2.2.2 Validazione clinica di test innovativi predittivi della risposta terapeutica in modelli tumorali *ex-vivo* di pazienti affetti da NSCLC e adenocarcinoma della prostata



Costi OncoBA (in milioni di euro)

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Totale
Personale	-	0.40	0.45	0.45	0.45	0.45	2.20
Materiale di consumo	-	0.12	0.17	0.22	0.22	0.32	1.05
Infrastruttura	-	0.25	0.15	0.10	0.10	-	0.60
Strumentazioni	3.00	-	-	-	-	-	3.00
Spese generali	-	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.15
Totale	3.00	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	7.00



MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Le patologie neurodegenerative hanno conseguenze devastanti per i pazienti e per le famiglie, e il loro impatto socio-economico è destinato a crescere in maniera allarmante nei prossimi anni. Si calcola, infatti, che la prevalenza globale di demenza si duplicherà ogni 20 anni nella prima metà di questo secolo, passando da approssimativamente 35 milioni di individui nel 2010 a circa 120 milioni nel 2050. Una parte sostanziale di ricerca è quindi rivolta verso strumenti e strategie che consentano una diagnosi quanto più possibile precoce di malattia, idealmente in fase pre-sintomatica. In quest'ottica si collocano:

- una più fitta rete di interazioni inter-specialistiche e tra specialisti e "territorio", in particolare medici di medicina generale, volta a fornire ai "non specialisti" strumenti in grado di riconoscere minimi segni clinici o sub-clinici di malattia ed indirizzare il paziente verso un percorso diagnostico delineato e specifico;
- l'individuazione di biomarcatori che consentano, assieme ad altri indicatori, la definizione di particolari classi di rischio con maggiore probabilità di sviluppare una patologia di tipo neurodegenerativo, o di specifici sottogruppi di soggetti con un fenotipo (manifestazione clinica e subclinica di malattia) dettagliato e preciso.

Questi obiettivi si collocano nell'ottica di una **Medicina di Precisione** e richiedono una serie di risorse e strumenti che garantiscano un approccio al paziente di tipo multimodale mirato a delineare un profilo dettagliato e specifico.

Allo scopo di perseguire un processo di integrazione tra ricerca di base e ricerca clinica nell'ambito delle neuroscienze, nell'ottica di una **ricerca di tipo traslazionale**, si illustrano sinteticamente i campi di attività di maggiore interesse per il futuro immediato che saranno sviluppati in partnership con CNR Nanotec Lecce.

TASK 1 – SVILUPPO DELL'INFRASTRUTTURA CLINICA

WP1.1 - Creazione di una piattaforma integrata per la gestione di dati e pazienti

Un approccio di Medicina di Precisione produce e utilizza una serie di informazioni a vari livelli che devono essere immagazzinate, integrate ed analizzate. Si rende quindi indispensabile, anche in linea con le ultime misure in materia di sanità digitale, la creazione di una piattaforma informatica per la gestione di questi dati sia per la cura medica (Care Pathway) sia per la Ricerca Clinica (Clinical Trials). Tale piattaforma integrata rappresenterà un importante strumento per facilitare le interazioni tra CNR Nanotec Lecce, l'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari, il CMNDG di Tricase e l'AOU Policlinico Consorziale-Università di Bari Aldo Moro, e sarà aperto ad altre realtà nazionali ed internazionali che si occupano di ricerca.

Obiettivi principali della piattaforma saranno:

- a) ottimizzazione di tempi e costi del percorso diagnostico e gestionale del paziente e della gestione di Trials Clinici
- b) predisposizione di una Control Room operativa per la gestione dei pazienti da remoto
- c) miglioramento dell'efficacia terapeutica attraverso il monitoraggio continuo della "compliance" e dell'idoneità terapeutica, limitazione del fenomeno di fuoriuscita dei pazienti dal protocollo di cura
- d) gestione informatizzata di Registri regionali delle patologie oncologiche e neurodegenerative
- e) integrazione con le conoscenze scientifiche prodotte dalla ricerca clinica sperimentale, verificandone l'effettiva applicabilità nella pratica clinica e la produzione di nuove evidenze laddove non ancora disponibili.



Gli **aspetti innovativi** della proposta riguardano: **1-** la gestione integrata di tutte le informazioni relative al paziente; **2-** la capacità di evidenziare punti critici nel sistema di gestione e di proporre dei percorsi predefiniti (secondo linee guida diagnostico/terapeutiche pre-impostate); **3-** la remotizzazione ed il monitoraggio continuo del paziente, che interagisce con il proprio medico, tramite utilizzo di una piattaforma Web, riducendo così lo spostamento dei pazienti verso i centri di riferimento solo ai casi necessari; **4-** la capacità di integrazione sia con tutte le altre banche dati relative ad aspetti clinici e paraclinici del paziente sia con quelle di archivio ed elaborazione dei cosiddetti **"big data"** (genomica, proteomica, metabolomica, imaging).

Deliverables

- Neuro-D1.1.1** Informatizzazione dei protocolli da somministrare al paziente nella normale attività clinica e dei protocolli di Trials clinici
- Neuro-D1.1.2** Sperimentazione di nuovi sistemi di monitoraggio da remoto dei pazienti
- Neuro-D1.1.3** Creazione ed automatizzazione di nuovi Piani Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PDTA) specifici per patologia
- Neuro-D1.1.4** Realizzazione di un'interfaccia con CNR Nanotec e Istituto Oncologico di Bari, e con le principali banche dati (farmacologia, genomica, proteomica, metabolomica)

Milestones di rilevanza clinica

- Neuro-M1.1** Creazione di un sistema integrato di gestione ottimale del paziente (anche da remoto), e di archiviazione, analisi ed integrazione dei relativi dati.

WP1.2 – Creazione di un Centro dedicato a Clinical Trials

La sperimentazione clinica farmacologica (clinical trial) è essenziale per il progresso terapeutico. Il CMNDG di Tricase partecipa attualmente ad alcuni studi multicentrici internazionali di fase IIb e III riguardanti diverse patologie neurodegenerative (malattia di Alzheimer in fase precoce, demenza a corpi di Lewy, sclerosi laterale amiotrofica).

La creazione di un **"Centro Trials"**, ossia di una facility dedicata esclusivamente alla conduzione di sperimentazioni cliniche, consentirà la partecipazione ad un numero di gran lunga maggiore di trials clinici. Inoltre, il Centro Trials sarà esso stesso promotore di nuove sperimentazioni cliniche sia contattando aziende farmaceutiche, sia collaborando con gruppi di ricerca che forniranno nuove molecole da avviare a sperimentazione.

Il Centro Trials sarà dotato di spazi, tecnologie e strutture ad hoc, e prevedrà l'impiego di personale medico, di ricerca ed amministrativo dedicato.

Deliverables

- Neuro-D1.2** Creazione dell'infrastruttura e individuazione e formazione di personale dedicato a: i.) reclutamento dei pazienti e loro gestione clinica; ii.) intercettazione di nuove sperimentazioni cliniche tramite contatti con gli sponsor/aziende farmaceutiche e CRO; iii.) promozione agli specialisti sul territorio delle informazioni relative alle sperimentazioni disponibili

Milestones di rilevanza clinica

- Neuro-M1.2** Partecipazione a trial clinici di fase III e IV riguardanti nuovi strumenti terapeutici per malattie neurodegenerative



WP1.3 – Costituzione di un Centro di Diagnostica Neurofisiopatologica per le malattie neuromuscolari

Le malattie neuromuscolari sono caratterizzate da alterazioni strutturali e funzionali a livello dell'unità motrice che comprende quattro componenti funzionali: il corpo cellulare del motoneurone, il suo assone, che decorre in un nervo periferico, la giunzione neuromuscolare e le fibre muscolari innervate dal neurone stesso. Le caratteristiche distintive di queste malattie dipendono da quale delle quattro componenti citate viene particolarmente colpita: forme che interessano principalmente i corpi cellulari dei motoneuroni, come nelle malattie neurodegenerative, le fibre nervose (neuropatie periferiche) e le forme miopatiche o miopatie caratterizzate da alterazioni a livello dei muscoli. Le malattie neuromuscolari, inoltre, possono essere selettive dal punto di vista funzionale, interessando soltanto il sistema motorio, o soltanto il sistema sensitivo.

L'analisi istopatologica del nervo periferico, del muscolo e della cute svolge un ruolo primario nell'iter diagnostico delle malattie neuromuscolari, permettendo di chiarire la fisiopatologia delle lesioni, la definizione eziologica delle varie forme e quindi di creare percorsi terapeutici personalizzati.

Deliverables

Neuro-D1.3 Creazione dell'infrastruttura e individuazione e formazione di personale dedicato a: i.) procedure biotiche; ii.) promozione agli specialisti neurologi sul territorio delle indagini diagnostiche disponibili

Milestones di rilevanza clinica

Neuro-M1.3 Servizi di diagnostica innovativa, attualmente eseguiti solo in poche regioni, accessibili ai pazienti del territorio affetti da malattie neuromuscolari.

TASK 2 – STRUMENTI PER LA RICERCA CLINICA**WP2.1 – Creazione di una biobanca**

Per studi preclinici e clinici delle malattie neurodegenerative è di fondamentale importanza la creazione di un archivio di materiale da paziente, disponibile a scopi di ricerca presenti e futuri. Il CMNDG organizzerà una biobanca per le malattie neurodegenerative in spazi idonei riservati, di nuova costruzione, e prevedrà l'impiego di personale tecnico ed amministrativo dedicato. La biobanca sarà costituita secondo le linee guida della International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER, 2012). Saranno inoltre seguite le più recenti normative europee di gestione dei dati sensibili (European Union - Reform of EU data protection rules, http://ec.europa.eu/justice/data-protection/reform/index_en.htm). Al suo interno sarà depositato materiale di varia natura: 1- siero, 2- plasma, 3- sangue intero in EDTA, 4- urine, 5- saliva, 6- DNA, 7- RNA, 8- biopsie di cute, 9- colture di fibroblasti. Il sistema informatico per la catalogazione e la gestione del materiale biologico sarà sviluppato come parte della piattaforma integrata di cui al WP1, con riferimento a tutti i dati anamnestici, clinici, terapeutici, ed eventualmente di genomica, proteomica, e metabolomica del soggetto donatore. La biobanca avrà la possibilità di entrare a far parte delle reti di biobanche europee e internazionali, nell'ottica di condivisione delle informazioni e creazione e gestione di big-data. In una seconda fase, la biobanca prevedrà inoltre una sezione dedicata alla conservazione di cervelli umani provenienti da pazienti affetti da malattie neurodegenerative che hanno preventivamente fornito consenso informato. Tale peculiarità renderà la facility un riferimento per tutto il Sud Italia e sarà subordinata ad una stretta collaborazione con un'unità di Anatomia Patologica esperta in malattia neurodegenerativa.

Deliverables

Neuro-D2.1 Creazione dell'infrastruttura, individuazione e formazione di personale dedicato e Inserimento in reti europee ed internazionali (condivisione dei dati)

Milestones di rilevanza clinica

Neuro-M2.1 Costituzione di una risorsa sistematica e standardizzata di materiale biologico di varia natura derivante da soggetti con malattie neurodegenerative utilizzabile a scopo di ricerche attuali e future

WP2.2 - Diagnosi precoce attraverso biomarcatori

L'utilizzo di biomarcatori consente in linea di principio di individuare gruppi omogenei di pazienti con una più elevata probabilità di risposta terapeutica (ad es. ad agenti diretti contro i depositi di β -amiloide). In pratica, fatta eccezione per A-beta-42, t-tau e p-tau, e nonostante i numerosi sforzi compiuti dai vari gruppi di ricerca, ad oggi non vi sono biomarcatori sierici o liquorali che possano essere utilizzati routinariamente nella pratica clinica. Ciò è probabilmente legato a tre motivi principali: 1- mancanza di tecniche di dosaggio standardizzate; 2- estrema eterogeneità fenotipica di malattia; 3- limiti di sensibilità delle attuali metodiche di dosaggio. Attualmente, oltre al dosaggio liquorale di A-beta-42, t-tau e p-tau, il CMNDG si occupa, a scopo di ricerca, anche del dosaggio di altri biomarcatori su liquor e siero quali amiloide-beta-40, alfa-sinucleina, progranulina, TAR-DNA-binding protein 43 kD (TDP43). Tra gli obiettivi per i prossimi 4 anni possono essere inseriti: 1- il dosaggio di biomarcatori su liquidi biologici differenti rispetto a liquor e plasma/siero (es: saliva); 2- utilizzo di nuove metodiche (sistemi microfluidici e sensoristici) che consentano di migliorare significativamente i limiti di sensibilità attuali.

Deliverable

Neuro-D2.2 Progettazione e validazione di sistemi LabOnChip per il dosaggio di biomarcatori di interesse su fluidi biologici

Milestone di rilevanza clinica

Neuro-M2.2 Nuove metodiche di dosaggio per biomarcatori diagnostici e prognostici nel campo delle malattie neurodegenerative

WP2.3 – Imaging avanzato

L'utilizzo di apparecchi di risonanza magnetica ad alto campo (3T) e la Tomoscintigrafia Globale Corporea (PET) con il tramite di protocolli avanzati che consentono di ottenere un imaging multiparametrico permettono di estrarre informazioni quantitative relative a processi cerebrali specifici e alla neurodegenerazione. Attraverso sequenze in grado di dare informazioni diverse e complementari (ad esempio integrità della sostanza grigia o della sostanza bianca, contenuto di ferro cerebrale, attività di specifiche aree o networks cerebrali, connettività tra strutture cerebrali fra di loro collegate) è possibile ottenere una caratterizzazione fenotipica accurata sin dall'esordio di malattia e identificare marcatori di progressione. L'obiettivo è non solo di ottimizzare la diagnosi differenziale, ma anche di identificare endofenotipi nell'ambito della stessa malattia, nell'ottica di una Medicina di Precisione. Infatti nell'ambito delle varie malattie neurodegenerative sono evidenziabili presentazioni cliniche variabili che corrispondono a pattern di degenerazione diversi, con risvolti terapeutici e prognostici diversi. Incrementare la sensibilità di questi approcci nella diagnosi differenziale risulta particolarmente importante per determinare la capacità di un singolo paziente di rispondere ad una determinata terapia, e dunque per coadiuvare il clinico nel determinare il percorso terapeutico ottimale. Un ulteriore passo avanti può essere fatto con imaging dello specifico processo patologico alla base del meccanismo neurodegenerativo, ad es. i depositi anomali di proteine alterate (depositi di beta-amiloide nell'AD) che a volte ed in misura variabile si sovrappongono nello stesso paziente, soprattutto con l'aumentare dell'età anagrafica. Negli ultimi anni l'imaging nucleare ha sviluppato dei marcatori che sono in grado di rilevare con elevata specificità la presenza di tali depositi.

Con la dotazione di una PET il CMNDG potrà meglio intervenire sulle dinamiche della malattia ma soprattutto consentire una diagnosi precoce. L'utilizzo di biomarcatori di neuro-imaging, tra cui la PET, consentirà uno sguardo "in vivo" di quelle che sono le alterazioni funzionali ed indirettamente strutturali del sistema nervoso.



centrale. L'utilizzo di radio-traccianti di ultima generazione consentirà di visualizzare le placche neuritiche di β -amiloide nel cervello di soggetti valutati per Alzheimer (AD) ed altre cause di decadimento cognitivo. Parallelamente, in partnership con CNR Nanotec di Lecce, si svilupperanno e valideranno mezzi di contrasto per imaging basati su nanoparticelle specifici per l'individuazione di depositi di β -amiloide e che siano in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica. In questo modo si otterrà una fenotipizzazione macro e microstrutturale ottimale.

Deliverable

Neuro-D2.3 Sperimentazione preclinica di nuovi mezzi di contrasto per imaging basati su nanoparticelle

Milestone di rilevanza clinica

Neuro-M2.3 Sviluppo di nuove tecnologie di imaging specifico per le malattie neurodegenerative

WP2.4 – Malattie neurodegenerative: pre-clinica e clinica.

L'obiettivo di questo WP sono studi pre-clinici e clinici finalizzati alla comprensione dell'eziopatogenesi e allo sviluppo di strategie terapeutiche innovative con particolare riguardo alla Sclerosi Laterale Amiotrofica (ALS) e patologie correlate (Demenza Fronto-Temporale, FTD) e alle malattie di Alzheimer (AD) e di Parkinson (PD) associate al Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2). Saranno utilizzati sia modelli cellulari e animali già disponibili, sia nuovi approcci basati su dispositivi e sensori sviluppati con il CNR Nanotec di Lecce.

L'ALS si associa ad atrofia muscolare secondaria al danno neurologico per la quale ad oggi non esiste un biomarcatore. Pertanto, validare un sistema diagnostico basato su un biomarcatore del trofismo muscolare fornirebbe uno strumento fortemente innovativo ed applicabile anche ad altre patologie neurodegenerative.

L'irisina, molecola recentemente scoperta e prodotta dal muscolo scheletrico durante l'esercizio fisico, previene sia la perdita di massa muscolare (sarcopenia) che ossea (osteoporosi) in modelli murini di denervazione muscolare e da disuso, come dimostrato in uno studio oggetto di concessione di brevetto internazionale. La valutazione dei livelli basali di irisina come predittivi della progressione dell'atrofia muscolare e dei conseguenti danni scheletrici potrebbe assumere un significato diagnostico importante non solo nell'ALS ma anche in altre patologie neurodegenerative legate all'invecchiamento. A questo scopo, sarà effettuato il dosaggio di irisina circolante, derivata principalmente dal tessuto muscolare, in soggetti con ALS nei fenotipi principali (bulbare, spinale, diaframmatica, generalizzata) e in soggetti portatori di geni implicati nella patogenesi della ALS (C9ORF72, SOD1, TDP43, FUS, ecc.). In questi ultimi, la determinazione dei livelli di irisina potrà essere correlata all'età di esordio della malattia. Inoltre, su campioni di biopsie muscolari sarà valutata l'espressione del precursore dell'irisina (FNDC5), legato alla membrana plasmatica della fibra muscolare. Poiché l'espressione di FNDC5 è stata rivelata anche in alcuni distretti cerebrali (ippocampo), dove sembra essere coinvolta nella secrezione di fattori neuro-protettivi, la sua determinazione in soggetti affetti da ALS assume particolare rilevanza. I livelli di FNDC5 e di irisina saranno messi in correlazione con i parametri clinici di atrofia muscolare espressi attraverso scale quali ALS, FRS o indici di denervazione con EMG (quantificati). Tale studio osservazionale sarà di supporto per la realizzazione di un trial clinico che testerà irisina per la cura e la prevenzione di sarcopenia e osteoporosi e contribuirà allo sviluppo del centro dedicato a Clinical Trials (v. WP1.2)

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è un disordine metabolico caratterizzato da ridotto funzionamento delle beta-cellule pancreatiche e da una condizione di insulino-resistenza periferica. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che il DMT2 determina un maggiore rischio di sviluppare patologie neurodegenerative come Alzheimer (AD) e Parkinson, sebbene le cause di queste correlazioni non siano ancora note.

Gli analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), sia per i loro effetti positivi sulle beta-cellule pancreatiche che per la loro azione pleiotropica, rappresentano una categoria farmacologica ampiamente utilizzata per la cura



del DMT2. Recentemente, tali farmaci hanno suscitato un interesse crescente per le dimostrate capacità neuroprotettive e neurotrofiche in patologie neurodegenerative come AD e PD. In particolare, vari analoghi del GLP-1 hanno dimostrato di inibire i processi patologici (accumulo di beta-amiloide, infiammazione e stress ossidativo) responsabili delle alterazioni neurodegenerative in modelli preclinici di AD, migliorando la performance cognitiva, e vari farmaci di questa classe sono correntemente testati in pazienti con AD. Farmaci analoghi verranno considerati, anche in collaborazione con varie industrie farmaceutiche, nelle attività cliniche del programma.

Deliverables

- Neuro-D2.4.1** Identificazione di geni coinvolti/associati alla malattie neurodegenerative e studi molecolari e modellistici del meccanismo patogenetico delle nuove mutazioni identificate
- Neuro-D2.4.2** Progettazione e validazione di sistemi Organ-on-Chip come modelli per lo screening farmacologico di farmaci candidati per il trattamento della Sclerosi Laterale Amiotrofica
- Neuro-D2.4.3** Validazione dei livelli di irisina come: i.) indice di atrofia muscolare con potere predittivo della sua progressione; ii.) marker predittivo di AD e PD nei pazienti con DMT2. Confronto con GLP-1; iii.) effetto metabolico e di sopravvivenza cellulare in pazienti con DMT2 e/o AD e PD. Confronto con farmaci analoghi del GLP-1.

Milestones di rilevanza clinica

- Neuro-M2.4.1** Diagnostica genetica delle malattie neurodegenerative
- Neuro-M2.4.2** Sviluppo di nuove piattaforme nanotecnologiche ad alto contenuto scientifico e tecnologico per test di nuovi trattamenti farmacologici di pazienti con malattie neurodegenerative
- Neuro-M2.4.3** Ruolo dell'espressione di Irisina e FNDC5 nell'insorgenza di malattie neurodegenerative
- Neuro-M2.4.4** Supporto per lo sviluppo di Trials Clinici basati su utilizzo di irisina per: i.) contrastare il danno muscolare e osseo; ii.) la cura o la prevenzione di AD o PD in pazienti con DMT2

WP2.5 Farmacogenomica per la prevenzione delle neuropatie da chemioterapia

La neuropatia periferica è attualmente riconosciuta tra gli eventi avversi importanti e dose-limitanti del trattamento con chemioterapici antitumorali. Ad oggi, non sono noti biomarcatori genetici o molecolari in grado di identificare i pazienti ad alto rischio. L'obiettivo di questo WP in collaborazione con l'Istituto Oncologico di Bari è quello di identificare determinanti genetici per lo sviluppo di neuropatia periferica indotta dal trattamento con chemioterapici.

Deliverables

- Neuro-D2.5** Identificazione di polimorfismi a singolo nucleotide in geni candidati di rilevanza neurologica

Milestones di rilevanza clinica

- Neuro-M2.5** Identificazione di pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di neuropatia tossica, per i quali creare percorsi terapeutici personalizzati evitando reazioni avverse, riducendo i costi e portando a migliori esiti clinici



Costi UniBA (in milioni di euro)

	2019	2020	2021	2022	2023	Totale
Personale	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	3.90
Materiali di consumo	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.70
Strumentazione	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	3.10
DataBase	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.45
Spese generali	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.40
Servizi Esterni/Consulenze	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.75
Totale	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86	9.30



Elenco dei Deliverables

Nanotec-D1.1	Progettazione e fabbricazione di un prototipo di dispositivo LabOnChip per biopsia liquida applicabile alla diagnosi precoce di marcatori del carcinoma polmonare non a piccole cellule e di malattie neurodegenerative (A β /tau/ α synuclein/TDP43)
Nanotec-D1.2	Progettazione e fabbricazione di un prototipo di dispositivo LabOnChip per l'analisi di vescicole extracellulari
Nanotec-D2.1	Progettazione e sintesi di vettori non-virali per la produzione di linfociti CAR-T
Nanotec-D2.2	Sviluppo di mezzi di contrasto specifici per imaging di depositi di A β /tau/ α synuclein/TDP43
Nanotec-D3.1	Progettazione e fabbricazione di un prototipo di dispositivo OrganOnChip da biopsie di tumori solidi
Nanotec-D3.2	Progettazione e fabbricazione di un prototipo di dispositivo OrganOnChip da biopsie di pazienti con malattie neurodegenerative
Onco-D1.1	Database di immuno-monitoraggio di pazienti con linfoma e mieloma
Onco-D1.2	Datasets di validazione della produzione di linfociti CAR-T in un sistema chiuso
Onco-D1.3	Progettazione e validazione di nanovettori non-virali per l'ingegnerizzazione di linfociti CAR-T tracciabili <i>in vivo</i>
Onco-D2.1.1	Validazione analitica della firma di biomarcatori per la risposta all'immunoterapia
Onco-D2.1.2	Validazione clinica della firma di biomarcatori per la risposta all'immunoterapia
Onco-D2.2.1	Generazione di una biobanca di organoidi tumorali da paziente per la predizione della risposta clinica ai trattamenti
Onco-D2.2.2	Screening farmacologici su colture tumorali 3D ex-vivo da paziente
Neuro-D1.1.1	Informatizzazione dei protocolli da somministrare al paziente nella normale attività clinica e dei protocolli di Trials clinici
Neuro-D1.1.2	Sperimentazione di nuovi sistemi di monitoraggio da remoto dei pazienti
Neuro-D1.1.3	Creazione ed automatizzazione di nuovi Piani Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PDTA) specifici per patologia
Neuro-D1.1.4	Realizzazione di un'interfaccia con CNR Nanotec e Istituto Oncologico di Bari, e con le principali banche dati (farmacologia, genomica, proteomica, metabolomica)
Neuro-D1.2	Creazione dell'infrastruttura e individuazione e formazione di personale dedicato a: i.) reclutamento dei pazienti e alla loro gestione clinica; ii.) intercettazione di nuove sperimentazioni cliniche tramite contatti con gli sponsor/aziende farmaceutiche e CRO; iii.) promozione agli specialisti sul territorio delle informazioni relative alle sperimentazioni disponibili
Neuro-D1.3	Creazione dell'infrastruttura e individuazione e formazione di personale dedicato a: i.) procedure biotiche; ii.) promozione agli specialisti neurologi sul territorio delle indagini diagnostiche disponibili
Neuro-D2.1	Creazione dell'infrastruttura, individuazione e formazione di personale dedicato e Inserimento in reti europee ed internazionali (condivisione dei dati)
Neuro-D2.2	Progettazione e validazione di sistemi LabOnChip per il dosaggio di biomarcatori di interesse su fluidi biologici
Neuro-D2.3	Sperimentazione preclinica di nuovi mezzi di contrasto per imaging basati su nanoparticelle
Neuro-D2.4.1	Identificazione di geni coinvolti/associati alla malattie neurodegenerative e studi molecolari e modellistici del meccanismo patogenetico delle nuove mutazioni identificate
Neuro-D2.4.2	Progettazione e validazione di sistemi Organ-on-Chip come modelli per lo screening farmacologico di farmaci candidati per il trattamento della Sclerosi Laterale Amiotrofica
Neuro-D2.4.3	Validazione dei livelli di Irisina come: i.) indice di atrofia muscolare con potere predittivo della sua progressione; ii.) marker predittivo di AD e PD nei pazienti con DMT2. Confronto con GLP-1; iii.) effettore metabolico e di sopravvivenza cellulare in pazienti con DMT2 e/o AD e PD. Confronto con farmaci analoghi del GLP-1.
Neuro-D2.5	Identificazione di polimorfismi a singolo nucleotide in geni di potenziale rilevanza per la neuropatia tossica



Elenco delle Milestones di rilevanza clinica

Onco-M1.1	Validazione di approcci strumentali basati su MRI e/o PET per la predizione di risposta alla terapia con CAR-T sulla base della bio-distribuzione <i>in vivo</i>
Onco-M1.2	Sottomissione agli Enti regolatori di dossier per l'avviamento di una Unità clinico-traslazionale necessaria per la partecipazione ad almeno 1 trial clinico di fase I-II con CAR-T
Onco-M2.1	Disegno di protocollo per l'utilizzo clinico prospettico della firma genetica predittiva di risposta alla immunoterapia
Onco-M2.2.1	Creazione di una banca di cellule tumorali <i>ex-vivo</i>
Onco-M2.2.2	Validazione clinica di test innovativi predittivi della risposta terapeutica in modelli tumorali <i>ex-vivo</i> di pazienti affetti da NSCLC e adenocarcinoma della prostata
Neuro-M1.1	Creazione di un sistema integrato di gestione ottimale del paziente (anche da remoto), e di archiviazione, analisi ed integrazione dei relativi dati.
Neuro-M1.2	Partecipazione a trial clinici di fase III e IV riguardanti nuovi strumenti terapeutici per malattie neurodegenerative
Neuro-M1.3	Servizi di diagnostica innovativa, attualmente eseguiti solo in poche regioni, accessibili ai pazienti del territorio affetti da malattie neuromuscolari.
Neuro-M2.1	Costituzione di una risorsa sistematica e standardizzata di materiale biologico di varia natura derivante da soggetti con malattie neurodegenerative utilizzabile a scopo di ricerche attuali e future
Neuro-M2.2	Nuove metodiche di dosaggio per biomarcatori diagnostici e prognostici nel campo delle malattie neurodegenerative
Neuro-M2.3	Sviluppo di nuove tecnologie di imaging specifico per le malattie neurodegenerative
Neuro-M2.4.1	Diagnostica genetica delle malattie neurodegenerative
Neuro-M2.4.2	Sviluppo di nuove piattaforme nanotecnologiche ad alto contenuto scientifico e tecnologico per test di nuovi trattamenti farmacologici per i pazienti con malattie neurodegenerative
Neuro-M2.4.3	Ruolo dell'espressione di Irisina e FNDC5 nell'insorgenza di malattie neurodegenerative.
Neuro-M2.4.4	Supporto per lo sviluppo di Trials Clinici basati su utilizzo di irisina per: i.) contrastare il danno muscolare e osseo; ii.) la cura o la prevenzione di AD o PD in pazienti con DMT2
Neuro-M2.5	Identificazione di pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di neuropatia tossica, per i quali creare percorsi terapeutici personalizzati evitando reazioni avverse, riducendo i costi e portando a migliori esiti clinici

IL PRESENTE ALLEGATO
E' COMPOSTO DA 25 FOGLI

La Dirigente della Sezione

Teresa Lisi