



Direzione Scientifica

Responsabile del procedimento: Dr.ssa Silvia Franceschi

Referente per la Pratica: Sara Fort

☎ +39.0434.659183 ✉ dirscienti@cro.it

Aviano, 31/07/2023

Al Direttore Generale
Dott.ssa Francesca Tosolini
SEDE

OGGETTO: "5 per mille per la ricerca sanitaria" anno 2022. Programma di utilizzo.

Il DPCM 23/07/2020 avente ad oggetto "Disciplina delle modalità e dei termini per l'accesso al riparto del cinque per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche degli enti destinatari del contributo, nonché delle modalità e dei termini per la formazione, l'aggiornamento e la pubblicazione dell'elenco permanente degli enti iscritti e per la pubblicazione degli elenchi annuali degli enti ammessi. (GU Serie Generale n.231 del 17-09-2020)" regola, con aggiornamenti importanti rispetto al precedente, l'utilizzo del cinque per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche per tutti i contributi incassati dagli IRCCS a decorrere dal 2020. In particolare, fissa a tre anni la durata massima di ciascun progetto.

Il Ministero della Salute, con nota DGRIC 967-26/03/2021 (trasmessa con WorkFlow 2021007008 del 29/03/2021 [prot. N. 5572/D del 30/06/2021]) e con WorkFlow 2021011349 del 22/06/2021 [Prot. N. 10858/D del 24/06/2021], ha trasmesso le indicazioni operative per attuare il DPCM citato.

In data 19/07/2022 il Ministero della Salute - Dipartimento della Sanità Pubblica e dell'Innovazione – Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti ha provveduto ad effettuare il pagamento a favore di questo IRCCS della quota spettante relativa al "5 per mille per la Ricerca Sanitaria" dell'IRPEF 2021 (redditi 2020) pari a € **3.085.250,48** derivante da un numero di preferenze accordate al CRO pari a **65.831**.

Come già ricordato, il Ministero della Salute con nota del 18.07.2008, aveva precisato che il contributo del 5 per mille è da considerarsi una quota aggiuntiva alla ricerca corrente e quindi deve essere gestito in modo analogo

Le quote 5 per mille incassate negli anni precedenti al 2022, sono state utilizzate/impegnate al fine di permettere un idoneo sviluppo e programmazione delle attività di ricerca secondo i programmi avviati nell'ambito delle 5 linee di Ricerca Corrente; il contributo incassato nel 2022 verrà, in analogia, utilizzato per lo sviluppo delle linee ridefinite nella nuova programmazione 2022-2024:

1. Oncologia di precisione: basi genetico-molecolari della trasformazione/progressione neoplastica e sviluppo di nuove terapie molecolari e cellulari

2. Epidemiologia, prevenzione dei tumori, divulgazione e miglioramento dell'accesso a dati clinici
3. Neoplasie Onco-ematologiche: dalla ricerca all'applicazione clinica
4. Tumori solidi: dai database clinico-patologici alla medicina di precisione"4P"

Propongo di utilizzare il contributo 5x1000 2021 (redditi 2020) come di seguito riportato:

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Data indicativa di inizio progetto	Durata prevista
1.	Potenziamento della Biobanca dell'Istituto	1.100.000,00	01/01/2024	3 anni
2.	Dissezione molecolare dell'architettura del cancro	550.000,00	01/01/2024	3 anni
3.	Sostegno alla ricerca nell'ambito di gruppi multidisciplinari e Molecular Tumor Board	300.000,00	01/01/2024	3 anni
4.	Ripresa di malattia e cause di morte dopo diagnosi di tumori- Studio di popolazione Nazionale Multicentrico	135.250,48	01/01/2024	3 anni
5.	Acquisizione e mantenimento di una struttura informatica di tipo iperconvergente capiente e sicura	1.000.000,00	01/01/2024	3 anni
	Complessivamente	3.085.250,48		

Progetto 1 € 1.100.000,00

Potenziamento della Biobanca dell'Istituto

La Biobanca del CRO è attiva dal 2006 e a fine 2022 erano presenti circa 150.000 aliquote congelate provenienti da 20.000 campioni di 13.000 pazienti. Sono, inoltre, a disposizione della Biobanca anche 70.000 campioni di tessuto paraffinati stoccati presso l'Anatomia Patologica. L'attuale priorità è trovare sinergie più sistematiche ed efficaci tra raccolta, sfruttamento dei campioni della Biobanca e flussi informative nelle varie strutture del CRO e con l'esterno. La Biobanca del CRO è stata designata quale Biobanca Unica Regionale (Deliberazione di Giunta Regionale n.599 del 31/3/2017). A livello regionale la priorità è attuare un'integrazione tra la Biobanca del CRO (a vocazione oncologica) e quella dell'Università di Udine (a vocazione genetica e per le malattie rare).

Le Biobanche a fini prevalentemente oncologico sono deputate alla raccolta e alla conservazione di diverse tipologie di materiale biologico e costituiscono un perno per la ricerca nell'ambito dei tumori e delle patologie preneoplastiche. Sebbene al CRO di Aviano esistessero da tempo delle raccolte di materiale biologico, l'Istituto si è formalmente dotato di una Biobanca 16 anni fa. Originariamente orientata alla conservazione di campioni di tumore ed emo-derivati, si sta ora espandendo alla raccolta sistematica di diverse tipologie di materiali biologici (saliva, feci, e, soprattutto liquid biopsy). Le procedure di una Biobanche devono perciò adattarsi all'utilizzo di nuovi materiali.

Per venire incontro alle crescenti esigenze della ricerca traslazionale, il CRO di Aviano intende espandere e migliorare la qualità e l'efficienza della propria Biobanca, riorganizzandola in una struttura specificamente disegnata e dotata di tecnologie biologiche ed informatiche innovative per ottimizzare le attività di raccolta, stoccaggio, distribuzione dei materiali ai ricercatori del Dipartimento della Ricerca Traslazionale del CRO nonché la possibilità di studi di record-linkage.

Progetto 2 € 550.000,00

Dissezione molecolare dell'architettura del cancro

La profilazione multidimensionale dei tumori costituisce un caposaldo per lo sviluppo della conoscenza del cancro e la traduzione di questa in strumenti di avanzamento diagnostico, prognostico, predittivo e di nuovi approcci terapeutici. Ciò richiede l'implementazione di approcci "cutting-edge" che vadano oltre le analisi -omiche tradizionali quali quelle del genoma, dell'esoma, o del trascrittoma, e che consentano di dissezionare i diversi aspetti della dinamica e complessa biologia del cancro, inclusi l'analisi di singole cellule e la distribuzione spaziale di regolatori trascrizionali ed epigenetici. Infatti, è sempre più evidente che il cancro è un ecosistema in cui varie popolazioni neoplastiche evolvono e dialogano non solo tra loro, ma anche con il microambiente circostante e con distretti distali del corpo attraverso il rilascio di "messaggi" ancora poco caratterizzati (miRNA circolanti, vescicole, ecc.). In questo contesto, sono in aumento nuovi approcci tecnologici quali single cell sequencing, spatial transcriptomic, e sistemi di modellizzazione della malattia neoplastica ex vivo ed in vivo.

Le stesse opportunità di utilizzo di modelli animali sono aumentate con la disponibilità crescente anche al CRO di modelli animali ingegnerizzati e di PDX efficienti nonché con l'acquisizione di un sistema MICRO-PET/TAC specifico per l'imaging di piccoli roditori. La sperimentazione animale comporta, però, crescenti standard di qualità e di tutela del benessere degli animali stessi cui è indispensabile rispondere con miglioramenti dello stabulario e della sua gestione. A febbraio 2023 l'Istituto ha formulato, ai sensi del D.lgs. 26/2014, richiesta di Rinnovo dell'autorizzazione ad essere stabilimento utilizzatore di animali a fini scientifici ai sensi dell'art.20, comma 5, del Decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 26. Si prevede la necessità di produrre fino 2500-3000 animali per anno e di utilizzarne in media circa 700-1000 (la differenza è dovuta principalmente all'espressione del gene di interesse, alle caratteristiche genetiche idonee e al sesso, es. studi su tumori femminili). Gli animali potranno essere ingegnerizzati geneticamente o derivare da linee già esistenti.

Le attività del CRO riguardano principalmente la generazione di modelli derivati da pazienti oncologici e lo studio di: eterogeneità tumorale; insorgenza e progressione tumorale; capacità di metastatizzazione per via ematica o linfatica; bio-disponibilità di terapie a bersaglio specifico e chemioterapie anche veicolate da nanoparticelle nonché tossicità ed efficacia di nuovi composti usati da soli o in associazione alle terapie standard. Le attività in vivo sono eseguite a seguito a forti evidenze ottenute da studi preliminari in vitro e condotte nel rispetto dei principi etici delle "3R".

In conclusione, il CRO intende approfittare delle nuove possibilità di dissezione dell'architettura del cancro dotando il Dipartimento della Ricerca Traslazionale e Diagnostica avanzata del CRO degli strumenti necessari affrontare adeguatamente le nuove sfide tecnologiche.

Progetto 3 € 300.000,00

Sostegno alla ricerca nell'ambito di gruppi multidisciplinari e Molecular Tumor Board

I Multi-Disciplinary Team di patologia (MDT, GAMO in Italiano) e quelli trasversali (es. gruppo delle Cure Palliative e Molecular Tumour Board, MTB) stanno diventando il punto di riferimento nei percorsi di cura dei pazienti in ambito oncologico. Rappresentano un contesto ottimale per sviluppare collaborazioni tra ricercatori clinici e preclinici nell'ambito della ricerca traslazionale.

La ricerca e l'utilizzo di nuovi trattamenti antitumorali di precisione e personalizzati implica la riduzione dei pazienti eleggibili negli studi clinici sperimentali e la necessità di studi multicentrici per raggiungere la necessaria numerosità campionaria. Questi ed altri elementi (es. complicazione dei processi di approvazione) stanno provocando una riduzione dell'arruolamento dei pazienti in studi

clinici e ciò a scapito dell'interesse dei pazienti stessi e della ricerca. Al fine di invertire tale deriva, una delle possibili strategie è rafforzare la ricerca spontanea multidisciplinare all'interno degli istituti attraverso il finanziamento di studi clinici traslazionali coerenti con le linee di ricerca del CRO. La priorità è rappresentata dagli studi di tipo interventistico ma, consapevoli delle difficoltà soprammentionate, consideriamo anche l'opportunità di finanziare studi osservazionali i cui risultati abbiano una forte trasferibilità a studi di natura sperimentale da proporre successivamente nel contesto di studi multicentrici.

In aprile 2023 sono stati aggiornati e formalizzati al CRO undici GAMO con la definizione di un regolamento operativo ed il rafforzamento delle modalità per legare le loro attività al reclutamento di pazienti in clinical trial. Questi includono, ove appropriato, il coordinamento con i professionisti delle Strutture dell'Ospedale Civile di Pordenone con cui il CRO interagisce sistematicamente, cioè urologia, otorinolaringoiatria, e chirurgia toracica.

Nel 2021 il CRO aveva anche istituito il Gruppo di Lavoro interdisciplinare finalizzato alla costituzione di un MTB, organismo concepito per operare in sinergia con tutte le strutture dell'Istituto e con la direzione scientifica. Esso rappresenta un gruppo multidisciplinare consultivo a supporto delle attività dei GAMO in cui contesto viene valutata la necessità di effettuare approfondimenti molecolari mirati secondo criteri predefiniti. L'Istituto ha altresì definito la composizione e i partecipanti al MTB, il suo regolamento e le procedure operative per il suo funzionamento, contribuendo alla programmazione oncologica regionale. L'MTB del CRO-Aviano si prefigge finalità di formazione, integrazione delle competenze e discussione di casi selezionati che possano beneficiare di analisi molecolari complesse. GAMO e MTB sono concepiti per lavorare in continuità per adattarsi alla medicina di precisione che riconosce a ogni tumore, se non a ogni paziente, la propria unicità, es. la presenza di una mutazione genetica orienta per il trattamento specifico particolarmente per melanomi, carcinomi polmonari e leucemia mieloide cronica.

Questi cambiamenti si appoggiano su e, allo stesso tempo, facilitano la ricerca traslazionale in Istituto. La Direzione Scientifica si impegna, perciò, a dotare GAMO e MTB di un sostegno finanziario per acquisire figure professionali, es. data-manager, informatici e statistici e strumenti che ottimizzino questi sforzi migliorativi nell'organizzazione dell'assistenza.

Progetto 4 € 135.250,48

Ripresa di malattia e cause di morte dopo diagnosi di tumori- Studio di popolazione Nazionale Multicentrico

Uno studio prospettico di popolazione sul follow-up di pazienti con diagnosi di tumore per un periodo di 10 o più anni rappresenta un valido strumento per la valutazione della sopravvivenza, la ripresa di malattia e le eventuali cause di decesso collegate o meno al tumore primitivo. È anche essenziale per definire i piani di follow-up oncologico e gli esiti a medio-lungo termine delle nuove terapie antineoplastiche risultate promettenti in trial clinici di breve durata. Studi precedenti coordinati dal CRO hanno già permesso di stimare diversi indicatori di guarigione e il numero di persone che vivono diagnosi di tumore, in Italia e in Europa.

Il presente progetto si pone di stimare: 1. Prevalenza (numero e proporzione) dei pazienti con alcuni tipi di tumori per fase di malattia (iniziale, cronica/remissione, terminale); 2. Frequenza delle cause di morte legate o meno al tumore primitivo della recidiva; 3. Frequenza di progressione della malattia; 4. Proporzione di possibile sovradiagnosi e sovratrattamento che possono condizionare fortemente la qualità di vita dei pazienti.

Si prevede di includere nello studio almeno quattro registri tumori di popolazione con enfasi su tumori di mammella, colon retto, prostata o melanoma e tiroide diagnosticati nel periodo 2005-2010, con informazione sufficientemente completa circa lo stadio (TNM) e, per i tumori della mammella, anche del profilo molecolare. Ci si avvarrà anche di fonti amministrative (e.g., le schede di dimissione ospedaliera o ambulatoriali, farmaceutica). In assenza di un “gold standard” univocamente accettato per la definizione delle recidive, lo studio si baserà su un algoritmo sviluppato dalla Struttura di Epidemiologia Oncologica del CRO nell’ambito del progetto EPICOST in collaborazione con l’Istituto Superiore di Sanità. Il presente progetto sarà condotto utilizzando dati oncologici aggregati e pseudoanonimizzati raccolti dai registri tumori coinvolti, senza alcun intervento diretto o indiretto sui pazienti.

Progetto 5 € 1.000.000,00

Acquisizione e mantenimento di una struttura informatica di tipo iperconvergente capiente e sicura

Il CRO avverte, come tutti i nosocomi e, in particolare, quelli in cui la ricerca sanitaria rappresenta una priorità, l’urgenza di migliorare la raccolta e l’analisi dei dati inerenti agli studi clinici, inclusi quelli relativi al follow up che alle analisi di tipo molecolare effettuate sui campioni. Questo richiede, oltre all’integrazione dei diversi servizi e alla realizzazione di database e interfacce dedicate, una controparte hardware che ne supporti il funzionamento e metta in sicurezza le informazioni sensibili.

Considerando anche il contesto della legislazione italiana inerente al trattamento dei dati e nel rispetto di quanto previsto dalle linee guida dell’Agenzia per la Cybersicurezza Nazionale, una strategia di monitoraggio costante dei rischi di data-breach si rende necessaria. Il presente progetto si propone, perciò, di finanziare l’ammodernamento dell’infrastruttura hardware del CRO di Aviano. Il campo dell’informatica sanitaria è in forte evoluzione, es. espansione della mole dei dati, riduzione dell’emivita della componentistica, e strategie nazionali con la costituzione di hub digitali. Abbiamo, perciò, preferito all’acquisto dell’hardware il noleggio di una struttura di tipo iperconvergente per una durata pluriennale. Per calcolare il dimensionamento dell’infrastruttura hardware, abbiamo utilizzato i dati scientifici e sanitari del CRO negli ultimi 10 anni, es. numero di studi clinici e pazienti arruolati. Inoltre, ci siamo concentrati sui dataset più voluminosi, cioè quelli di imaging e quelli di tipo -omico (ad esclusione dei dati di sequenziamento dell’intero genoma che per numerosità e per competenze analitiche necessarie sono al di fuori delle nostre capacità nel breve medio termine). Il presente progetto triennale ha l’obiettivo di finanziare l’aggiornamento dell’infrastruttura hardware per i prossimi tre anni. Prevede anche la “manutenzione” del sistema, back-up multipli e la preparazione di una policy per l’utilizzo della piattaforma compensando la carenza di risorse e informatiche all’interno dell’Istituto.

Il progetto è stato organizzato in modo scalare con successive espansioni dell’infrastruttura: la prima fase sarà l’installazione delle componenti hardware, software e di policy adeguate agli clinici. L’espansione delle restanti componenti server avverrà negli anni successivi

In ottemperanza alle indicazioni ministeriali, detti progetti sono stati caricati nel portale WorkFlow della Ricerca e sono stati positivamente validati da parte del Ministero della Salute.

Il Ministero della Salute ha provveduto ad attribuire ai 5 progetti sopraelencati i seguenti codici:

Num. Prog.	Titolo del progetto	Codice Progetto WF
1.	Potenziamento della Biobanca dell'Istituto	5M-2021-23683871
2.	Dissezione molecolare dell'architettura del cancro	5M-2021-23683907
3.	Sostegno alla ricerca nell'ambito di gruppi multidisciplinari e Molecular Tumor Board	5M-2021-23683854
4.	Ripresa di malattia e cause di morte dopo diagnosi di tumori-Studio di popolazione Nazionale Multicentrico	5M-2021-23683855
5.	Acquisizione e mantenimento di una struttura informatica di tipo iperconvergente capiente e sicura	5M-2021-23683870

Segnalo, infine, che il CUP generato per l'utilizzo del contributo è J33C23001590001.

IL DIRETTORE SCIENTIFICO
Dr.ssa Silvia Franceschi