Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2021 Contributo percepito € 1.352.977,51

ENTE*: CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO S.P.A. - I.R.C.C.S.

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data indicativa di inizio progetto	Durata prevista
1	Terapie avanzate e rigenerazione miocardica	692.977,51	692.977,51	01/01/2024	31/12/2026
2	Programma di implementazione della ricerca clinica indipendente no-profit	660.000,00	660.000,00	01/01/2024	31/12/2026

Data 09/11/2023

Il Legale Rappresentante
Ing. Mauro Melis
C.F. MLSMRA55B09A271T

Il Direttore Scientifico
Prof. Giulio Pompilio
C.F. PMPGLI64R01F205I

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
Ing. Mauro Melis
C.F. MLSMRA55B09A271T

Centro Cardiologico Monzino

Assegnazione Risorse 5xMille Campagna 2021

CONTRIBUTO PERCEPITO: 1.352.977,51 euro

PROGETTI

Progetto 1 –

Terapie avanzate e rigenerazione miocardica

Razionale e obiettivi:

Le terapie avanzate, di cui i cosiddetti Advanced Medicinal Products (ATMP) sono i prodotti paradigmatici, rappresentano oggi una classe farmacologica in forte espansione. Si tratta di terapie o farmaci innovativi che si differenziano dai farmaci più "classici" perché non si basano su molecole prodotte per sintesi chimica bensì su DNA o RNA, cellule e tessuti. Le terapie avanzate sono un settore emergente della biomedicina, frutto degli enormi progressi fatti negli ultimi venti anni nel campo delle biotecnologie, e offrono nuove opportunità per la diagnosi, la prevenzione o il trattamento di gravi patologie che hanno opzioni terapeutiche limitate o assenti, quali malattie genetiche, malattie croniche e tumori.

A differenza di altri settori, come malattie genetiche rare ed ultrarare, o malattie oncologiche del sangue come leucemie, linfomi, mieloma multiplo, o più recentemente la talassemia, nell'area cardiovascolare non sono stati ancora commercializzate prodotti terapeutici appartenenti alle terapie avanzate. Le ragioni consistono, in estrema sintesi, in una difficoltà di traslazione in un contesto di patologia degenerativa e multifattoriale e nella mancata identificazione di target terapeutici specifici.

Presso il Centro Cardiologico Monzino è stato implementato un programma traslazionale di terapia cellulare autologa con cellule progenitrici derivate da sangue midollare. Questa esperienza ha portato al completamento di un trial di Fase 1 nel contesto di cardiomiopatia ischemica avanzata e refrattaria alle terapie convenzionali.

Più recentemente, nei laboratori del Monzino è stata avviato un programma di terapia genica per sviluppare una terapia del rimodellamento fibrotico miocardico, un'alterazione patologica tissutale comune a diverse patologie cardiache. Il bersaglio cellulare principale di questo approccio terapeutico sono i fibroblasti, nella loro forma attivata, responsabile della produzione di collagene. La possibilità di espressione di DNA esogeno selettivamente nei fibroblasti cardiaci attivati è una delle strategie possibili per lo sviluppo di terapie avanzate anti-fibrotiche next-generation. A tal fine, sono necessari 3 presupposti: l'identificazione di meccanismi regolatori della progressione della deposizione fibrotica miocardica che siano aggredibili terapeuticamente, lo sviluppo di strategie meno invasive possibili per delivery di vettori, e l'implementazione di metodi di espressione di transgene fibroblasto-specifica.

Un secondo programma in corso al Monzino riguarda l'influenza della meccano-trasduzione sulla rigenerazione cardiaca. Le forze meccaniche aumentano improvvisamente nel cuore subito dopo la nascita, nel momento in cui i cardiomiociti escono definitivamente dal ciclo cellulare e il cuore perde il suo potenziale rigenerativo. Se le forze meccaniche nel cuore adulto inibiscano la proliferazione delle cellule cardiache è una questione in gran parte inesplorata. L'identificazione di vie e geni meccano-sensibili è la precondizione per lo sviluppo di terapie geniche a RNA che possano indurre rigenerazione cardiaca dopo insulto ischemico.

Gli obiettivi generali di questo progetto di ricerca triennale saranno quelli di (1) identificare nuovi bersagli e nuove strategie di terapia genica altamente selettiva per fibroblasti cardiaci con sufficiente potenza biologica anti-fibrotica e (2) fornire nuove conoscenze sui meccanismi che bloccano la proliferazione delle cellule cardiache e quindi identificare nuovi bersagli per indurre la rigenerazione cardiaca. Nello specifico:

verrà valutato in vitro ed in vivo se terapia genica codificante per l'espressione di un soppressore della proliferazione fibroblastica sia efficace nel prevenire eccesso di fibrosi miocardica;

verranno sviluppate strategie innovative di somministrazione di terapia genica specifica per fibroblasti attivati;

verranno studiati meccanismi di regolazione ribosomiale di espressione genica e caratterizzati nuovi non-annotated small open reading frames (smORFs) ribosomiali selettivi per rimodellamento fibrotico;

verranno sviluppati strumenti innovativi per applicare stimoli meccanici a cardiomiociti, identificare le vie di trasduzione meccanica attivate da questi stimoli e definire il loro effetto sulla proliferazione delle cellule cardiache;

su questa base, verranno disegnate strategie di silenziamento (basate su virus adeno-associati, siRNA e/o nanoparticelle) dei geni meccano-sensibili candidati che impediscono la rigenerazione cardiaca.

La durata del progetto è prevista essere di mesi 36

Il preventivo dei costi del progetto è di seguito dettagliato:

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 per mille 2021
Personale	360.900,00	360.900,00
Materiali	269.161,37	269.161,39
Spese amministrative	62.916,14	62.916,14
TOTALE	692.977,51	692.977,53

Progetto 2 –

Programma di implementazione della ricerca clinica indipendente no-profit

Razionale e obiettivi:

La ricerca clinica "no-profit" è parte integrante della missione degli IRCCS, in quanto recettori di finanziamenti pubblici per la ricerca e in quanto modello di ospedale di ricerca traslazionale. La ricerca "no profit" è fondamentale per il miglioramento della pratica clinica e la gestione quotidiana della patologia, oltre a garantire la migliore assistenza al paziente, testare nuove tecnologie o metodiche diagnostiche, ottimizzare le prestazioni assistenziali, e valutare l'efficacia di farmaci in modo da generare benefici per la spesa erogata dal servizio sanitario nazionale. Si tratta di studi o sperimentazioni cliniche che si caratterizzano per la loro piena indipendenza rispetto a soggetti terzi operanti sul mercato di riferimento (es. case farmaceutiche o aziende produttrici di dispositivi medici), sia per la loro progettazione che per la relativa conduzione; in questo caso, infatti, è il promotore IRCCS (ovvero lo sperimentatore) a redigere autonomamente il protocollo di studio, diversamente da quanto avviene nelle sperimentazioni "profit" in cui, invece, è la casa farmaceutica (o il produttore del dispositivo medico) a redigere il protocollo di studio.

Anche grazie al finanziamento 5xmille, il Centro Cardiologico Monzino IRCCS (CCM) ha da tempo strutturato una Clinical Research Unit (CTU), che rappresenta l'alveo all'interno del quale viene condotta tutta la ricerca clinica dell'Istituto, sia sponsorizzata che indipendente. La CTU è stata strutturata per soddisfare gli standard più elevati di gestione della ricerca clinica, in termini di supporto amministrativo, affiancamento ai medici investigatori principali e loro collaboratori nell'arruolamento e rendicontazione dei dati dei pazienti, ed infine nella conduzione del follow-up. Il tutto è finalizzato a fornire il dato di ricerca più affidabile e qualitativo possibile. Il mantenimento di un tale standard richiede finanziamenti continui in termini di risorse umane, sia di livello amministrativo che medico ed infermieristico. Sono inoltre di particolare importanza le figure di affiancamento alla gestione del paziente (clinical research assistant, CRA), con compiti di organizzazione della logistica dell'arruolamento e di sorveglianza, nonché di garante della qualità dei dati generati.

Presso il CCM, la ricerca clinica indipendente è in crescita, con un incremento dei pazienti arruolati negli studi in tutte le aree principali, come testimoniato dall'aumento significativo del numero di trials indipendenti, che è addirittura raddoppiato dal 2022 (26) al 2023 (52). Come conseguenza di questa crescita, appare necessaria una ulteriore immissione di finanziamento in quest'area, per supportare sia le ulteriori necessità logistiche che cliniche.

Gli obbiettivi specifici di questo progetto triennale sono:

- Rafforzare la componente di supporto della CTU con arruolamento di nuovo personale CRA da affiancare al personale sanitario.
- Potenziare all'interno dei Dipartimenti clinici attraverso il reclutamento di clinical scientists sia le aree considerate strategiche ed in forte crescita clinico-scientifica (es. area diabetologia e lipidologia, area cardiologia strutturale) sia le aree suscettibili di implementazione e rafforzamento.
- Implementare le attività di formazione e disseminazione, mediante corsi specialistici e congressi dedicati su temi rilevanti per la ricerca clinica no-profit, ivi compreso il coinvolgimento delle associazioni di pazienti e gli enti regolatori e di controllo.

La durata del progetto è prevista essere di mesi 36.

Il preventivo dei costi del progetto è di seguito dettagliato:

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 per mille 2021
Personale	350.000,00	350.000,00
Servizi/Altre Spese	250.000,00	250.000,00
Spese amministrative	60.000,00	60.000,00
TOTALE	660.000,00	660.000,00

Milano, 09/11/2023

Il Rappresentante Legale
Ing. Mauro Melis

C.F. MLSMRA55B09A271T

Il Direttore Scientifico
Prof. Giulio Pompilio

CF. PMPGLI64R01F205I