



PNR 2021-2027

Programma nazionale per la ricerca

GRANDE AMBITO DI RICERCA E INNOVAZIONE:

SALUTE

Allegato esteso



Ministero dell'Università e della Ricerca

ESPERTI DEL GRUPPO DI LAVORO 1. SALUTE

Temi generali: Italo Francesco Angelillo (coordinatore), Paolo Angeli, Diego Bettoni, Mauro Biffoni, Massimo Castagnaro, Francesco Castelli, Francesco Giorgino, Marcello Mancini, Alberto Mantovani, Giuseppe Matarese, Rosa Moresco, Angela Santoni, Aldo Scarpa, Carmine Vecchione

Tecnologie farmaceutiche e farmacologiche: Mariapia Abbracchio (coordinatore), Lucio Annunziato, Daniela Corda, Emanuela Esposito, Tullio Florio, Micaela Morelli, Paola Patrignani, Marina Pizzi

Biotecnologie: Gian Maria Rossolini (coordinatore), Federico Bussolino, Giovanni Cuda, Claudia Martini, Barbara Nicolaus, Pietro Pietrini, Claudio Russo

Tecnologie per la salute: Cristina Masella (coordinatore), Gianpaolo Carrafiello, Amelia Compagni, Giacomo Cuttone, Eugenio Guglielmelli, Paolo Netti, Luigi Preziosi, Andrea Remuzzi, Marco Salvatore

Roma, novembre 2020

L'allegato esteso include le riflessioni dei gruppi di lavoro di esperti nominati dal Ministero dell'Università e della Ricerca. Si tratta di un documento di approfondimento che esprime le opinioni degli esperti e che, dunque, non rappresenta una posizione ufficiale.



SOMMARIO

I. SALUTE	I
1.1 Temi generali	9
Contesto attuale, motivazioni ed evoluzioni	9
Rilevanza rispetto alle transizioni economica, ambientale, energetica, digitale e sociale	11
Obiettivi Strategici.....	13
Articolazione 1. Prima infanzia, malattie rare e medicina della riproduzione	15
Articolazione 2. Patogenesi, diagnosi, sorveglianza e terapia delle infezioni, comprese le infezioni emergenti	20
Articolazione 3. Implementazione dei sistemi di diagnosi, terapia e follow-up per le malattie non trasmissibili e/o legate all'invecchiamento	25
Articolazione 4. Neuroscienze e salute mentale.....	33
Articolazione 5. Valutazione dell'impatto dell'ambiente sugli outcomes di patologie acute e cronico-degenerative	38
Articolazione 6. Sviluppo di strategie per la sostituzione della funzione di organi e tessuti danneggiati.....	43
Articolazione 7. Promozione della salute, prevenzione delle malattie ed accesso al Servizio Sanitario Nazionale	50
1.2 Tecnologie farmaceutiche e farmacologiche	58
Analisi dello stato dell'arte nell'ambito delle Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche e possibili interventi migliorativi	60
MALATTIE INFETTIVE E NEGLETTE	64
Articolazione 1. Studio delle interazioni fra ospite, agente patogeno e fattori ambientali e comportamentali come con-cause delle malattie infettive	65
Articolazione 2. Messa a punto di modalità rapide ed innovative per monitorare la presenza di agenti infettivi nei campioni biologici, al fine di avviare terapie precoci, campagne di screening e studi di dinamica epidemiologica	66
Articolazione 3. Ricerca di molecole attive su agenti infettivi e sviluppo di anticorpi monoclonali e vaccini	68
MALATTIE NON TRASMISSIBILI E RARE	71
Articolazione 4. Potenziamento di modelli sperimentali affidabili e predittivi di malattie umane	73
Articolazione 5. Identificazione dei determinanti responsabili delle patogenesi delle malattie attualmente incurabili e della variabilità nella risposta individuale ai farmaci	76
TECNOLOGIE PER LA SALUTE, NUOVI SISTEMI E SOLUZIONI DIGITALI	80
Articolazione 6. Implementazione del processo di drug discovery e drug delivery	82
Articolazione 7. Estensione delle esistenti terapie cellulari e messa a punto di nuove terapie basate sulla manipolazione di cellule somatiche	84
Articolazione 8. Utilizzo della telemedicina per i trial farmacologici e l'ottimizzazione delle terapie	87
PIATTAFORME CONDIVISE PER LO SVILUPPO DELLE TECNOLOGIE FARMACEUTICHE E FARMACOLOGICHE	89
APPENDICE	91
1.3 Biotecnologie	93
Contesto attuale, motivazioni ed evoluzioni	93
Rilevanza rispetto alle transizioni ambientale, digitale, economica, energetica e sociale	95
Obiettivi 2021 - 2027.....	97
Articolazione 1. Oncologia.....	99
Articolazione 2. Medicina rigenerativa, trapianti d'organo ed ingegneria dei tessuti.....	103
Articolazione 3. Patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche	106
Articolazione 4. Interazioni microrganismi-ospite nella salute e nelle malattie umane ed animali.....	109
Articolazione 5. Biotecnologie microbiche	114
Articolazione 6. Terapia genica e medicina personalizzata	121
1.4 Tecnologie per la salute	127
Analisi critica del contesto di riferimento per tutta la pipeline, dalla ricerca fondamentale all'applicazione	127
Rilevanza rispetto alle transizioni ambientale, digitale, economica, energetica e sociale	131
Obiettivi 2021 - 2027: le grandi sfide per la ricerca e l'innovazione nell'ambito delle tecnologie per la salute	133
I PROGRAMMI QUADRO STRATEGICI 2021-27	134



I KPI per misurare il raggiungimento degli obiettivi del PNR 2021-27	135
AMBITI DI APPROFONDIMENTO A MAGGIORE FOCALIZZAZIONE SULL'INNOVAZIONE (TRL di partenza > 3)	136
Articolazione 1. Digital health: telemedicina, tecnologie digitali e sensoristica per la medicina preventiva, partecipativa e personalizzata e per l'innovazione dei servizi sanitari e dell'ingegneria clinica TRL > 4	136
Articolazione 2. Intelligenza artificiale per la diagnostica di precisione, le terapie personalizzate e per l'innovazione organizzativa e gestionale dei processi sanitari	137
Articolazione 3. Sistemi di realtà virtuale e aumentata per la simulazione di procedure cliniche, la gestione di strumentazione biomedica e l'interfacciamento con dispositivi medici.....	138
Articolazione 4. Robotica per la salute e sicurezza 4.0	139
Articolazione 5. Organ-on-Chip per la modellistica sperimentale di sistemi biologici e per la realizzazione di omologhi tissutali nativi per la ricerca pre-clinica.....	140
Articolazione 6. Lab-on-chip e biosensoristica.....	141
Articolazione 7. Dispositivi medicali, organi artificiali e tecnologie neuromorfiche per la medicina bionica e rigenerativa	142
Articolazione 8. Fisica medica avanzata a supporto della ricerca biologica e della medicina di precisione e personalizzata	143
AMBITI DI APPROFONDIMENTO A MAGGIORE FOCALIZZAZIONE SULLA RICERCA DI BASE (TRL di partenza < 4)	144
Articolazione 9. Nanotecnologie per la nanomedicina.....	144
Articolazione 10. Bioinformatica e biologia sintetica.....	144
Articolazione 11. Sistemi bio-ibridi per le nuove frontiere della ricerca biotecnologica e della medicina di precisione e personalizzata: dai modelli biologici bio-ibridi, agli organoidi e ai <i>bio-hybrid human twins</i>	145
AMBITO DI APPROFONDIMENTO TRASVERSALE SULLE VALUTAZIONI DI IMPATTO DELLE TECNOLOGIE PER LA SALUTE	147
Articolazione 12. Le valutazioni di impatto delle tecnologie e i business model	147



1. SALUTE

Obiettivi

L'obiettivo prioritario del PNR è quello di investire nello sviluppo e nella validazione di tecnologie e metodiche che permettano di affrontare le sfide della medicina e della sanità moderne. In particolare, è necessario combinare innovatività e miglioramento delle cure alla persona con la sostenibilità dei sistemi sanitari e con una visione sempre più olistica della salute umana nelle sue interconnessioni con la società globalizzata, il mondo animale e l'ambiente. In questo risulta prioritario:

- a) sviluppare e promuovere l'approccio "one health", anche in riferimento alla capacità di monitoraggio dell'interfaccia uomo-animale;
- b) dare risposte efficaci al crescente peso delle patologie croniche e delle disabilità, garantendo assistenza ma anche autonomia alla persona a domicilio;
- c) promuovere programmi di prevenzione, sicurezza e di sanità pubblica e veterinaria estensivi;
- d) sviluppare soluzioni di medicina di precisione e personalizzata;
- e) migliorare il profilo di sicurezza dei farmaci attraverso lo sviluppo di "drug targeting", capacità di consegnare in modo selettivo e quantitativo un farmaco nel sito d'azione indipendentemente dal compartimento e dal metodo di somministrazione
- f) garantire una sempre maggiore equità di accesso ai servizi del SSN, anche grazie alla diffusione di nuove tecnologie digitali e della telemedicina, con costi sostenibili in grado di promuovere inclusione
- g) promuovere un sempre maggior coordinamento e dialogo tra ricerca fondamentale, ricerca sanitaria traslazionale e clinica (anche in collaborazione con il Ministero della Salute), fondazioni dei pazienti, industria e altri stakeholder interessati alla salute pubblica
- h) sviluppare un approccio di medicina circolare che consenta una maggior diffusione dell'innovazione generata dalla ricerca in ambito clinico, terapeutico ed organizzativo tra le diverse unità di produzione del SSN
- i) migliorare la capacità di risposta alle emergenze sanitarie naturali e indotte (bioterrorismo).

Lo stato della ricerca in ambito Salute in Italia

La situazione della ricerca fondamentale, traslazionale e clinica italiana in ambito salute, può essere sintetizzata in tre SWOT che ne evidenziano punti di forza, punti di debolezza, minacce ed opportunità.

Temi comuni a livello nazionale: mobilità dei ricercatori, protezione dei prodotti della ricerca, valore della ricerca per il sistema paese e concentrazione dei centri di ricerca.



RICERCA FONDAMENTALE IN AMBITO SALUTE	
Punti di forza (S)	Punti di debolezza (W)
<ul style="list-style-type: none"> - Alto livello di qualità della ricerca: terzo paese europeo (settimo al mondo) per quantità di pubblicazioni scientifiche negli ultimi 5 anni (fonte Scopus) e sesto paese europeo (decimo al mondo) per impatto (H-index) della produzione scientifica (fonte Scimago) - Buona capacità di creazione di capitale umano in termini di laureati, PhD e Post Doc negli ambiti fondamentali per la ricerca - Adeguato numero di aziende spin-off in campo farmaceutico e biomedicale (oltre 22%, rapporto NETVAL 2018) 	<ul style="list-style-type: none"> - Forte dipendenza dalle fonti di finanziamento pubblico e livello di finanziamento non allineato con il fabbisogno - Mancanza di un piano strategico nazionale mirato per la Medicina e la Salute Sostenibile - Scarsa propensione dei ricercatori che rimangono in Italia a muoversi sul territorio nazionale in parte dovuta a salari ridotti e a lunghi periodi di precariato - Poche opportunità per i giovani ricercatori di accedere a fondi per svolgere una ricerca indipendente - Scarsa tendenza a rafforzare i centri di ricerca pubblica in cui è possibile ed utile creare una massa critica di risorse infrastrutturali e di risorse scientifiche umane di eccellenza - Presenza sul territorio nazionale di poche aziende di tecnologie mediche e di aziende farmaceutiche di grandi dimensioni in grado di trainare la ricerca industriale - Mancanza nel paese di un sistema efficace a supporto del trasferimento tecnologico delle scoperte generate dalla ricerca pubblica - Rallentamento nella realizzazione della ricerca finanziata per complesse e lunghe procedure burocratiche - Incertezza sulla disponibilità delle risorse economiche dovuta alla pubblicazione di bandi pubblici senza una scadenza definita
Opportunità (O)	Minacce (T)
<ul style="list-style-type: none"> - Investimenti europei su progetti FET-Flagship (Human Brain, Quantum Tech) con elevato impatto atteso sul settore Salute e Scienze dalla Vita nei prossimi anni - Settori industriali Pharma e Biomedicale in forte crescita, in particolare grazie al lancio di start-up: l'Italia è il terzo paese europeo per valore della produzione e secondo per numero di addetti nelle industrie farmaceutiche - Aumento di consapevolezza dei cittadini nel campo della salute e della prevenzione e progressivo aumento della digital literacy - Presenza di alcuni enti pubblici e no profit importanti finanziatori e promotori di ricerca fondamentale 	<ul style="list-style-type: none"> - Creazione di baricentri industriali non italiani - Potenziale dispersione di conoscenze verso centri di ricerca non europei - Migrazione di ricercatori con alta formazione tecnologica e scientifica ("brain drain") verso altre nazioni Europee e Nordamericane come conseguenza delle difficoltà occupazionali nel comparto pubblico e privato dell'ambito tematico di interesse, e, al contempo, difficoltà ad attrarre in maniera competitiva ricercatori qualificati dall'estero - Perdita di competitività e di autorevolezza scientifica nei confronti degli altri paesi e della Commissione Europea



RICERCA TRASLAZIONALE IN AMBITO SALUTE	
Punti di forza (S)	Punti di debolezza (W)
<ul style="list-style-type: none"> - Elevata qualità della ricerca pre-clinica italiana - Elevato livello di competenze sulle tecnologie digitali per la simulazione numerica dei fenomeni biologici e l'analisi dei dati - Livello di competenze allineato agli std europei nello sviluppo di sistemi innovativi di coltura in-vitro atti a complementare la sperimentazione animale - Adeguato numero di aziende spin-off in campo farmaceutico e biomedicale (oltre 22%, rapporto NETVAL₂₀₁₈) 	<ul style="list-style-type: none"> - Forte dipendenza dalle fonti di finanziamento pubblico, livello di finanziamento non allineato con il fabbisogno e suddivisa tra Enti differenti - Lentezza nelle procedure di approvazione di protocolli di ricerca preclinica che prevedono l'impiego di animali di laboratorio e mancata armonizzazione con la normativa europea - Basso livello di consapevolezza del valore trasformativo che l'innovazione tecnologica derivante dalla ricerca può portare al sistema paese - Distanza tra ricerca pre-clinica e mondo clinico legata a limitata attitudine dei ricercatori al trasferimento tecnologico dei risultati ottenuti, ed elevata moria di start up nella fase caratterizzata come "death valley" - Difficoltà dei ricercatori di base a verificare le loro scoperte in studi clinici per impedimento all'accesso ai fondi pubblici dedicati - Elevata età media dei ricercatori e poche opportunità di stabilizzazione dei giovani - Scarsa propensione dei ricercatori pubblici a proteggere i prodotti della ricerca, per carenza di facilitazione procedurali nelle istituzioni di ricerca periferiche e mancato riconoscimento, in termini di carriera e incentivazioni economiche, dell'impegno del ricercatore/docente in questo ambito - Mancanza nella ricerca pubblica di figure specifiche dedicate espressamente al trasferimento tecnologico (es., technology transfer manager) - Carenze di collaborazioni strette, organiche e bidirezionali tra centri di ricerca industriale farmaceutici e centri di ricerca pubblica tesa allo sviluppo di progetti comuni di ricerca traslazionale - Scarsa presenza sul territorio nazionale di industrie farmaceutiche attive sui farmaci biotecnologici - Assenza di infrastrutture GMP pubbliche
Opportunità (O)	Minacce (T)
<ul style="list-style-type: none"> - Potenziale sviluppo industriale dei risultati della ricerca pre-clinica - Potenziale creazione di nuovi posti di lavoro nel settore dell'industria medicale in relazione ai piani post covid - Introduzione in clinica di nuovi approcci terapeutici - Nuove metodiche per la ricerca pre-clinica che possono ridurre il ricorso alla sperimentazione animale e ridurre tempi e costi - Presenza del programma europeo EIC a supporto delle start up innovative 	<ul style="list-style-type: none"> - Legislazione italiana sulla sperimentazione animale molto restrittiva - Bassa percentuale di successo delle richieste di finanziamento a livello europeo rispetto al numero di grant sottomessi - Migrazione di ricercatori con alta formazione tecnologica e scientifica ("brain drain") verso altre nazioni Europee e Nordamericane come conseguenza delle difficoltà occupazionali nel comparto pubblico e privato dell'ambito tematico di interesse, e, al contempo, difficoltà ad attrarre in maniera competitiva ricercatori qualificati dall'estero



RICERCA CLINICA IN AMBITO SALUTE	
Punti di forza (S)	Punti di debolezza (W)
<ul style="list-style-type: none"> - Livello di ricerca clinica in ambito soprattutto pharma equiparabile a quella di altri paesi europei¹ - Numero adeguato ed elevata competenza di gruppi di ricerca clinica competenti nelle sperimentazioni di Fase II e Fase III - Presenza di reti tra IRCCS e altri centri ospedalieri (spesso universitari) per lo svolgimento di ricerca clinica² - Qualificazione e capacità di coordinamento nazionale dei Comitati Etici coinvolti nella valutazione della sperimentazione clinica dei farmaci di Fase I, Fase II e Fase III 	<ul style="list-style-type: none"> - Ricerca (anche clinica) spesso non vista come prioritaria e strategica per il management di ASL e ospedali - Tempi di risposta dei comitati etici lunghi, disomogeneità nella composizione dei Comitati Etici, competenze tecnologiche non sempre presenti - Difficoltà nel reclutare pazienti per le sperimentazioni cliniche - Limitata diffusione di sistemi informativi per la gestione dei dati per la ricerca clinica e bassa interoperabilità degli stessi - Difficoltà nell'utilizzo del dato clinico a fini di ricerca legato al GDPR sulla Privacy - Basso livello di cooperazione fra unità di ricerca universitarie, degli EPR, IRCCS e strutture di eccellenza del SSN - Difficoltà nell'organizzare e far progredire studi clinici non sponsorizzati dall'azienda farmaceutica
Opportunità (O)	Minacce (T)
<ul style="list-style-type: none"> - Linea finanziamento di Horizon Europe sulla ricerca oncologica - Sistema industriale italiano in ambito farmaceutico e biomedicale dinamico³ - Progressiva spinta da parte dei regolatori europei a rafforzare il livello di sperimentazione necessaria per l'immissione di tecnologie per la salute nei sistemi sanitari 	<ul style="list-style-type: none"> - Forte concentrazione della sperimentazione di farmaci e tecnologie per la salute in altri paesi (Stati Uniti, Germania, Cina) - Forte dipendenza del disegno degli studi clinici italiani dalle aziende finanziatrici - Forti difficoltà ad organizzare e far progredire studi clinici su malattie o temi considerati non profitable dall'industria

¹ <https://aifa.gov.it/-/18-rapporto-nazionale-aifa-sulla-sperimentazione-clinica-dei-medicinali>

² http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=Ricerca%20sanitaria&menu=reti

³ ARMENI P., COSTA F., FERRÈ F. I settori contigui alla sanità: struttura e performance delle imprese farmaceutiche, di dispositivi medici e delle farmacie in Italia, (2014) in "L'aziendalizzazione della sanità in Italia", Rapporto OASI 2014, EGEA, Milano

⁴ <http://www.distrettobiomedicale.it/dal-28-marzo-nasce-confindustria-dispositivi-medici/>



RICERCA SANITARIA/RICERCA SOCIALE IN AMBITO SALUTE	
Punti di forza (S)	Punti di debolezza (W)
<ul style="list-style-type: none"> - Presenza di esperienze di livello nazionale e regionale su Health Technology assessment (HTA) e Horizon Scanning - Presenza di alcuni centri universitari con consolidata esperienza nell'ambito ricerca sanitaria - Presenza di alcuni programmi regionali di finanziamento di ricerca sanitaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Basso livello di competenza in ricerca sanitaria tra gli operatori del SSN - Presenza nei progetti di ricerca sanitaria di molteplici attori, non tutti con vocazione alla ricerca. - Ricerca sanitaria spesso non vista come prioritaria e strategica per il management di ASL e ospedali - Finanziamento in generale non elevato e in alcuni casi con fondi destinati solo ad EPR e IRCCS - Difficoltà nell'utilizzo del dato a fini di ricerca legato al GDPR sulla Privacy - Bassa interoperabilità dei sistemi informativi dei vari setting di cura e assistenziali del SSN
Opportunità (O)	Minacce (T)
<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilità di numerose fonti di dato sia su soggetti sani che sul paziente, anche di natura amministrativa, utili alla stratificazione della popolazione dei pazienti e al monitoraggio dei servizi, anche a scopi preventivi - Forte sviluppo di tecnologie che permettono servizi sanitari innovativi e la raccolta di dati contemporanea alla loro fruizione - Necessità di prioritizzare servizi e tecnologie per garantire la sostenibilità del SSN 	<ul style="list-style-type: none"> - Immissione sul mercato di tecnologie mediche e farmaci con costi sempre più elevati e sempre più spesso - Alto debito pubblico e contenimento della spesa sanitaria (anche in ambito ricerca) - Intensificarsi delle diseguaglianze sia in termini di salute che di qualità dei servizi sanitari tra Nord e Sud del paese



Le azioni a valenza nazionale

Si tratta di interventi regolatori e di indirizzo che vedono il MUR operare accanto al Ministero della Salute, al MEF (o altri Ministeri competenti quando necessario) al fine di creare migliori condizioni di lavoro per la ricerca italiana. Non sono pensate per assorbire risorse del PNR, ma vedono il MUR impegnato in una azione interministeriale.

La Rete nazionale di centri di sperimentazione clinica

Gli sponsor della ricerca clinica richiedono ai centri sperimentatori qualità nella gestione del dato, capacità di reclutamento nei tempi stabiliti, rispetto della GCP, flessibilità e velocità contrattuale, tempi certi per l'avvio degli studi. Oggi molte unità di sperimentazione clinica sono troppo piccole per garantire la numerosità del campione, non sono supportate da adeguati sistemi di gestione delle sperimentazioni cliniche, non sempre hanno le competenze legali per gestire con velocità i contratti degli sponsor e dipendono dai tempi dei comitati etici. La creazione di una rete nazionale di centri di sperimentazione clinica, anche eventualmente con specializzazioni, potrebbe ridurre il rischio che gli investimenti della ricerca clinica vengano dirottati in altri paesi europei meglio organizzati in questo ambito. È possibile pensare di capitalizzare sul lavoro già fatto di costituzione da parte del MinSalute di reti per patologie (ad es. oncologica, cardiologica, neurologia) tra IRCCS e altri centri ospedalieri per la promozione di studi clinici.

L'aumento dei nodi nazionali della rete di biobanche italiane

L'utilità delle biobanche quali unità di servizio per la raccolta sistematica ed organizzata di campioni biologici di diversa natura e relativi dati associati è evidente e dimostrata⁵. Le biobanche possono raccogliere campioni biologici umani (biobanche *disease-oriented* e banche di popolazione), animali, campioni biologici di interesse agroalimentare e ambientale (es. microrganismi di acqua e suolo, *seedbank* vegetali e animali) e anche immagini diagnostiche (*imaging biobanks*: TC, risonanza, immunoistochimica, imaging endoscopico e altre modalità di imaging diagnostico). Le biobanche continueranno ad essere uno stimolo importante per rafforzare la competitività e il prestigio dei programmi di ricerca svolti a livello nazionale solo se collegate in rete, con registri unici condivisi, caratterizzati da regole comuni per la gestione dei campioni biologici di natura umana, animale ed ambientale, secondo standard di qualità ben definiti per la raccolta, la manipolazione, e la distribuzione. In Italia esiste già BBMRI (coordinata dall'Università di Milano Bicocca⁶) nodo nazionale di ESFRI (ambito Health and Food), che però non ha ancora raggiunto una piena copertura nazionale e non riesce quindi a svolgere appieno il ruolo di integratore che si ritiene sia necessario. Una maggiore articolazione a livello paese della rete di biobanche, con l'individuazione di altri nodi nazionali inclusa la Rete degli Istituti Zooprofilattici come biobanca di tessuti animali e agenti virali, batterici, parassitari e fungini di interesse animale e a carattere zoonosico (trasmissibili all'uomo), è auspicabile affinché le biobanche in Italia possano promuovere la salute dell'uomo e degli animali, la tutela dell'ambiente e la sostenibilità in campo veterinario e agroalimentare sulla base dell'asse salute-agrosistemi-ambiente tipica del concetto di salute "one-health"⁷.

Il programma straordinario di reclutamento di tecnologie per la ricerca in ambito salute

La gestione, il pieno sfruttamento delle potenzialità e il mantenimento in buono stato dei centri di ricerca e dei laboratori sono indispensabili per sviluppare la qualità della ricerca italiana. La piena valorizzazione dei prodotti della ricerca e l'accompagnamento degli spin off verso il mercato sono un tassello fondamentale della terza missione delle università. Entrambe queste funzioni richiedono il reclutamento di figure specializzate che oggi sono assenti, in particolare in ambito universitario. Si propone quindi l'attivazione un piano straordinario di reclutamento di Tecnologi (a tempo determinato, ma con possibilità di stabilizzazione) con formazione di alto livello che includa possibilmente anche il titolo di dottore di ricerca, il cui profilo professionale ed avanzamenti di carriera possano

⁵ Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, et al. Biobanking in health care: evolution and future directions. J Transl Med. 2019;17(1):172. Published 2019 May 22. doi:10.1186/s12967-019-1922-3.

⁶ <https://www.unimib.it/ricerca/infrastrutture-ricerca/infrastrutture-europee-esfri/bbmri>.

⁷ <https://cordis.europa.eu/project/id/773830/it>.



essere analoghi sia per gli EPR e per università, volto creare nel periodo coperto dal PNR un bacino di professionisti caratterizzati da competenze in ingresso elevate, retribuzione competitiva, esposizione internazionale e possibilità di mobilità tra EPR e Atenei, le cui carriere siano chiaramente distinte da quelle dei docenti universitari e dei ricercatori degli EPR. In questo senso si propone che i nuovi tecnologi siano esclusi dai processi di valutazione della ricerca previsti dall'ANVUR e non possano assumere incarichi di didattica. Al contrario invece possano essere inseriti in un modello professionale che prevede crescita sino alla dirigenza e retribuzione variabile allineata a responsabilità e ruolo.

Il Programma nazionale di incentivazione al trasferimento delle conoscenze

Per implementare il trasferimento delle scoperte generate dalla ricerca fondamentale alla clinica o all'industria per lo sviluppo di nuovi *device* diagnostici/prognostici e di nuove terapie, è necessario introdurre, per i ricercatori che generano innovazione, facilitazioni (ad es, riduzione temporanea dell'attività didattica e dei compiti di servizio) e incentivi concreti di tipo economico o spendibili nella progressione di carriera. In questo ambito, andrebbe anche incentivata e regolamentata la partecipazione diretta di atenei e EPR alla valorizzazione dei propri brevetti, studiando nuovi modelli di condivisione del rischio e del profitto idonei ad istituzioni pubbliche. È inoltre importante implementare le politiche fiscali di vantaggio per gli inventori pubblici e semplificare sistemi contrattuali e procedure (oggi spesso differenti da ente a ente) per deposito, gestione e negoziazione di titoli.

I programmi quadro strategici 2021-27

Per raggiungere pienamente gli obiettivi descritti in precedenza, in aggiunta al già previsto inserimento delle varie articolazioni nelle misure ordinarie di attuazione del PNR 2021-27 (PRIN, FIRB, FISR ecc.), viene proposta l'attivazione di alcuni **PROGRAMMI QUADRO STRATEGICI (PQS)** estesi all'intera durata del PNR 2021-27, condivisi dagli altri gruppi del Tavolo Salute e anche da vari altri tavoli\gruppi di lavoro, e focalizzati su due ambiti complementari di ricerca che trovano forte sinergia con le linee di finanziamento di Horizon Europe e che potrebbero essere elemento distintivo del prossimo PNR. In entrambi i casi si auspicano anche significativi allineamenti e sinergie di finanziamento tra i diversi ministeri che promuovono programmi di ricerca e innovazione nel campo della Salute (MUR, Ministero della Salute, MISE, MID, ecc.) e con le Regioni al fine di rendere sempre più coerenti gli investimenti su ricerca e innovazione nel settore delle Tecnologie per la Salute e per incentivare la collaborazione fra soggetti pubblici ed imprese nel nostro Paese.

In dettaglio, i **PROGRAMMI QUADRO STRATEGICI (PQS) 2021-27** sono i seguenti:

HealthTech for Society 5.0

Obiettivo strategico generale di tale Programma Quadro è quello di accelerare l'evoluzione verso una **Società 5.0 sempre più in salute e inclusiva** grazie allo sviluppo, valorizzazione e diffusione delle Tecnologie Abilitanti per tre principali pilastri di sviluppo sociale:

- 1) la medicina di precisione, preventiva, personalizzata e partecipativa (**4P Medicine**), sempre più evidence-based, decentralizzata e distribuita sul territorio,
- 2) la prevenzione dagli infortuni sul lavoro, la riabilitazione e il reinserimento sociale e lavorativo per una vita indipendente e di alta qualità (**Inclusive Society**),
- 3) l'accessibilità dei servizi sanitari e socio-sanitari a tutta la popolazione anche mediante soluzioni tecnologiche ad alto rapporto qualità/costo (**Affordable Health & Care**).

Per il perseguimento di tale obiettivo strategico, nell'ambito di tale PQS sono previsti il finanziamento di una azione di coordinamento e sviluppo del programma a livello nazionale e una varietà di misure attuative a livello nazionale e, possibilmente anche regionale, focalizzate su obiettivi specifici associati alle diverse articolazioni del presente programma e periodicamente aggiornati nell'ambito dell'azione di coordinamento. La proposta di questo programma è condiviso con i Tavoli dell'ambito Salute e con Intelligenza artificiale, Transizione Digitale, Cybersecurity, Tecnologie quantistiche.



“One-Health” Impact Evaluation

Obiettivo del programma quadro è quello di sviluppare **approcci e metodologie** (semplici, accurate e standardizzate) **di valutazione di impatto** delle tecnologie per la salute che abbraccino una prospettiva centrata sulla persona (“human-centered”) piuttosto che sulla tecnologia stessa e che considerino l’interazione tra tecnologia-persona-animale-alimentazione-ambiente in modo olistico secondo l’**approccio “one-health”**. Il programma quadro dovrebbe valorizzare la capacità di ricercatori di discipline diverse di creare sinergie nello studio delle tecnologie e promuovere il coinvolgimento degli utenti, siano questi professionisti della salute, cittadini, nel disegno e svolgimento dei progetti di ricerca stessi. La proposta di questo programma è condivisa con i Tavoli Trasformazioni Sociali e Società dell’Inclusione e Cambiamento Climatico.

Quick Transfer of Knowledge (QTK) for citizens

Il PQS proposto vuole impostare un piano pluriennale di lavoro volto a studiare e sperimentare nuovi **modelli di gestione dell’innovazione** in grado di:

- 1) facilitare l’imprenditorialità degli scienziati operanti negli atenei e negli EPR pubblici attraverso iniziative di scouting condotte in collaborazione con enti no profit e profit interessati allo sviluppo dei loro trovati
- 2) favorire, anche con finanziamenti ad hoc, le partnership pubblico-private finalizzate alla valorizzazione di brevetti già esistenti prodotti negli enti pubblici (sviluppo sponsorizzato) e/o al deposito di nuovi brevetti congiunti con privati (ricerca sponsorizzata)
- 3) stimolare la creazione di nuove imprese e spin off finalizzate alla trasformazione (proof-of-concept) dei risultati delle ricerche in prodotti, servizi e modelli di sviluppo di valore commerciale licenziabili a terzi e immediatamente usufruibili dal territorio
- 4) ridurre il tasso di mortalità delle nuove imprese avviate dai ricercatori pubblici, anche in collaborazione con privati, nella fase che viene tipicamente indicata come “Death Valley”.

Il programma vede il coinvolgimento di studiosi provenienti da ambiti disciplinari diversi al fine di coinvolgere tutti i portatori di interesse (ricercatori nella loro veste di inventori e imprenditori, ricercatori dei processi di innovazione e dei modelli di gestione delle nuove imprese, associazioni di dei pazienti, istituzioni e finanziatori). Si tratta quindi di un PQS a ponte fra il MUR, il MEF e il Ministero della Salute, che per sua natura, potrebbe essere sviluppato anche in altri ambiti oltre a quello della SALUTE coinvolgendo gli altri Ministeri competenti. Questo PQS trova corrispondenza nei filoni individuati come ambito chiave di ricerca per Horizon Europe e potrà quindi prevedere sinergie di finanziamento e/o logiche applicative locali.

Per il perseguimento dei suoi obiettivi strategici, nell’ambito di tale PQS sono previsti il finanziamento di progetti giudicati realmente innovativi mediante azioni di coordinamento e supporto ispirati a finalità e strumenti già individuati dall’European Innovation Council (EIC) (EIC Pathfinder Pilot, EIC Accelerator Pilot)⁸, adattandoli al territorio nazionale. In particolare, saranno realizzate e ne sarà studiata l’efficacia azioni di business coaching e business acceleration, che prevedano, a fronte della concessione di un finanziamento a step progressivi, l’affiancamento, per ogni progetto selezionato, di un esperto (coacher) in grado di guidare il team di scienziati alla valorizzazione del loro trovato, fornendo l’accesso agli asset necessari allo sviluppo del progetto e al raggiungimento di specifici obiettivi intermedi caratterizzati da decisioni “go-no go”.

⁸ <https://ec.europa.eu/research/eic/index.cfm>.



1.1 Temi generali

Contesto attuale, motivazioni ed evoluzioni

“Salute e benessere” è, come è noto, uno dei 17 obiettivi dell’Agenda 2030 delle Nazioni Unite per le popolazioni delle diverse fasce di età⁹. Le conoscenze sullo stato di salute della popolazione sono essenziali ai fini della programmazione sanitaria, per la definizione dei programmi di prevenzione e per la valutazione dell’efficacia e della qualità degli interventi sanitari. Nell’ultimo secolo, sono state compiute grandi conquiste nella tutela della salute in Italia e, più in generale, nelle società occidentali. In particolare negli ultimi anni si è osservato uno straordinario progresso globale con conseguenze rilevanti in termini di aumento della sopravvivenza media e dell’aspettativa di vita, la riduzione della mortalità infantile e materna, l’avanzamento nelle attività di prevenzione, diagnosi e cura e, infine, la ricerca scientifica e tecnologica che hanno conseguito importanti risultati per malattie che fino a qualche anno fa non lasciavano speranza. Un contributo decisivo a questi cambiamenti può essere sicuramente attribuito alla presenza di una rete di assistenza sanitaria in grado di rispondere ai bisogni della popolazione in maniera più efficace ed efficiente, una maggiore attenzione agli stili di vita ed agli interventi di prevenzione e di diagnosi e, infine, allo sviluppo di farmaci e trattamenti sempre più efficaci.

È necessario ricordare, però, che anche a causa dell’allungamento della vita media, della migliorata capacità diagnostica, dell’aumento della domanda di servizi e prestazioni da parte di cittadini e pazienti e delle mutate condizioni epidemiologiche, economiche e sociali, le proiezioni demografiche descrivono per il nostro Paese uno scenario di progressivo invecchiamento della popolazione, di aumento dei fattori di rischio comportamentali (fumo, abuso di alcol, alimentazione non corretta, sedentarietà, esitazione vaccinale) e non comportamentali (inquinamento, ambiente, clima, urbanizzazione, antibiotico resistenza, ritardo nella digitalizzazione del sistema sanitario) e delle patologie cronico-degenerative frequentemente su base infiammatoria e spesso concomitanti, a carico degli apparati cardio-vascolare, renale, respiratorio e digerente, del sistema nervoso centrale (SNC) e del metabolismo e, più in generale, di malattie associate a urbanizzazione, errati stili di vita e inquinamento con un costante aumento della prevalenza di condizioni che costringono le persone a oscillare con sempre maggiore frequenza fra una condizione stabile di salute (malattia) e un disequilibrio che costringe il soggetto a ricorrere ai servizi sanitari. Occorre ancora ricordare come il progressivo invecchiamento della popolazione si accompagna sempre più frequentemente a situazioni di solitudine e isolamento nelle quali gli animali da compagnia svolgono un importante ruolo di facilitazione (possibilità di incontro, etc.) e supporto sociale (condivisione di attività, incremento di autostima, bisogno di prendersi cura di qualcuno, etc.) che complessivamente contribuiscono a migliorare la qualità psico-fisica della vita. Il quadro è ancora più complesso per la comparsa con un impatto epidemiologico e clinico in dimensioni decisamente inattese della pandemia da SARS-CoV-2 in quanto è ipotizzabile un aumento dei tassi di mortalità per malattie trasmissibili e non trasmissibili, materne, neonatali, dell’adulto e dell’anziano e, inoltre, mette la comunità internazionale a confronto con la necessità di attività di ricerca urgenti ed indifferibili relative al coronavirus e ad eventuali nuove emergenze pandemiche che comprendano anche lo studio sistematico delle potenziali fonti animali di contagio. La ricerca deve allora, tra l’altro, contribuire a prevedere come la pandemia causata dal SARS-CoV-2 cambierà il nostro mondo, i nostri valori, le nostre preferenze e le scelte, individuali e collettive e se questa crisi stimolerà il cambiamento dell’attuale modello di sviluppo nella direzione indicata dall’Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile, oppure se l’urgenza di affrontare i danni economici dovrà prevalere sulle altre esigenze, trascurando gli aspetti legati alla salute, all’ambiente o alle disuguaglianze.

La complessità del contesto relativo alle condizioni di salute della popolazione e dell’accesso e della qualità dei servizi sanitari è stata recentemente affrontata in un report del Global Burden of Disease Injuries, and Risk Factors Study¹⁰ che ha cercato di delineare i bisogni di salute della popolazione italiana e la relativa risposta del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il Report ha evidenziato che la qualità del sistema sanitario universalistico e la diffusione di

⁹ World Health Organization. The Millennium Development Goals Report. Geneva: WHO, 2015.

¹⁰ GBD 2017 Italy Collaborators. Italy’s health performance, 1990–2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health* 2019;4: e645-57.



comportamenti salutari hanno contribuito a realizzare condizioni di salute della popolazione che possono essere considerate globalmente favorevoli, anche rispetto ad altri paesi dell'Europa occidentale. Nel 2017, l'aspettativa di vita alla nascita, come è noto uno dei più importanti indicatori dello stato di salute di una popolazione, e l'indice di qualità e accesso ai servizi sanitari (HAQ Index) in Italia sono stati tra i più elevati a livello globale, con l'aspettativa che ha raggiunto gli 85,3 anni per le femmine e gli 80,8 per i maschi, classificando l'Italia al secondo posto nell'Unione Europea dopo la Spagna ed all'ottavo posto a livello mondiale per le femmine e al sesto per i maschi, mentre il punteggio HAQ di 94,9 nel 2016 rispetto a 81,5 nel 1990, colloca l'Italia al nono posto a livello globale. Analoghi miglioramenti si sono verificati tra il 1990 e il 2017 per i tassi di mortalità standardizzati per età per le malattie cardiovascolari e per le neoplasie che sono diminuiti del 53,7% e del 28,2%, rispettivamente. Tuttavia, preoccupa l'invecchiamento della popolazione che sta causando un aumento del carico di malattie specifiche, quali il morbo di Alzheimer e altre forme di demenza, per le quali si è verificato un aumento dei Daily Adjusted Life Years (DALYs) del 77,9%, le neoplasie del pancreas del 39,7% e dell'utero del 164,7%. Inoltre, i fattori di rischio comportamentali, che sono potenzialmente modificabili attraverso interventi di prevenzione e promozione della salute, mostrano ancora un elevato impatto, in particolare, su malattie cardiovascolari e neoplasie, con oltre 44.000 decessi per cancro attribuibili al fumo nel 2017, 12.000 al consumo di alcol e 9500 ad un elevato indice di massa corporea, mentre circa 47.000 decessi per malattie cardiovascolari sono attribuibili ad elevati livelli di colesterolo LDL, oltre 28.000 a diete a scarso contenuto di cereali integrali e circa 16.900 a bassi livelli di attività fisica. L'insufficiente finanziamento del SSN e l'invecchiamento della popolazione rappresentano, pertanto, una nuova sfida anche scientifica che è necessario affrontare efficacemente.

L'invecchiamento della popolazione, soprattutto in buona salute, è un'importante conquista sociale, ma anche un drammatico fattore di crescita della spesa sanitaria e una grave minaccia per la sostenibilità del sistema. Questo scenario richiederà al SSN modelli di assistenza multidisciplinari e agli Enti di ricerca una strategia unitaria e multisettoriale di promozione della salute, di prevenzione primaria e secondaria delle patologie, di identificazione di nuovi meccanismi molecolari, di gestione dell'Aging Society, di garanzia per l'accesso alle migliori cure disponibili, e liberando il potenziale dell'innovazione. È, quindi, necessario impostare una ricerca anche finalizzata a garantire la sostenibilità del nostro SSN, una delle più grandi riforme sociali dell'Italia repubblicana. Ciò per evitare il rischio, da taluni ritenuto reale, per i cittadini di perdere, lentamente ma inesorabilmente, il modello di un servizio sanitario pubblico, e la garanzia dei principi di universalità, solidarietà ed equità, conquista sociale irrinunciabile per l'eguaglianza di tutte le persone. Roy J Romanow nel novembre 2002 nelle conclusioni del Report Finale della Commission on the Future of Health Care in Canada sosteneva che "il sistema è tanto sostenibile quanto noi vogliamo che lo sia"¹¹. Non è un problema economico, cioè quante risorse sono necessarie, ma non è più procrastinabile definire i principi che consentono di specificare i termini della sostenibilità di un sistema sanitario. Troppo spesso la salute e la spesa per la salute sono considerate solo un tema di sanità, dimenticando gli impatti sul sistema economico e produttivo del Paese. La sostenibilità del sistema sanitario è prima di tutto un problema culturale e politico. E allora la prevenzione, in particolare, può contribuire in maniera significativa non solo alla salute della popolazione, ma anche alla sostenibilità del sistema; la maggior parte degli interventi sugli stili di vita e dei programmi di screening e di vaccinazioni producono effetti consistenti non solo nel medio-lungo periodo, ma anche nel breve soprattutto se si considera una prospettiva più ampia che supera l'ambito dei costi sanitari diretti e indiretti, ma considera anche l'ambito sociale.

È, quindi, una sfida che la sanità dovrà affrontare per raggiungere gli obiettivi delle Nazioni Unite e, ad esempio, ridurre la mortalità prematura, soprattutto per le principali malattie non trasmissibili (malattie cardiovascolari e renali, cancro, malattie dell'apparato digerente, diabete e obesità, malattie endocrine, malattie neurodegenerative, malattie respiratorie croniche), le malattie mentali, le diseguaglianze, entro il 2030. Il contesto nel quale la ricerca biomedica si dovrà confrontare è, tuttavia, in evoluzione con il tentativo di personalizzare il più possibile prevenzione, predizione, diagnosi e cura in base al singolo paziente. Il prototipo del paziente che il clinico sempre di più si troverà di fronte è affetto da più patologie concomitanti con la necessità di individuare e sperimentare nuovi modelli di gestione della cronicità e comorbidità (fisiche e mentali), favorendo l'adozione di un approccio multidisciplinare, rafforzando ulteriormente il concetto di "centralità del paziente" e di "medicina personalizzata" con l'inserimento del

¹¹ Romanow RJ. Building on values: the future of health care in Canada: final report, 2002.



concetto di “medicina di genere”. Quest’ultima, come è noto, ha come obiettivo principale quello di comprendere i meccanismi attraverso i quali le differenze legate al genere agiscono sullo stato di salute e sull’insorgenza e il decorso di molte malattie (ad es. malattie autoimmuni), nonché sugli outcomes delle terapie. In quest’ottica, quindi, lo studio sulla salute della donna non è più circoscritto alle patologie esclusivamente femminili che colpiscono mammella, utero e ovaie, e l’Italia è stata il primo Paese in Europa a formalizzare l’inserimento del concetto di “genere” in medicina, indispensabile a garantire ad ogni persona, maschio o femmina, la cura migliore, rispettando le differenze e rafforzando ulteriormente il concetto di “centralità del paziente” e di “personalizzazione delle terapie”. Questo campo innovativo della ricerca biomedica, relativamente nuovo per l’Italia, rappresenta una nuova prospettiva per il futuro della salute e deve essere incluso tra i parametri indispensabili ed essenziali dell’attività clinica e della programmazione e organizzazione dell’offerta sanitaria del nostro Paese, anche attraverso il miglior coordinamento tra coloro che intervengono nel percorso di cura. Per esempio, va considerata l’idea che si debba passare dal semplice concetto di “malattia” a “disease trajectories/traiettorie di malattie” (modello di Soren Brunak, Danimarca), in cui si tende a integrare i modelli di progressione di malattia, la comorbidità e la loro relazione con gli eventi di trattamento.

È, quindi, una priorità assoluta costruire un Programma Nazionale della Ricerca (PNR) in grado di mantenere la buona salute il più a lungo possibile e prevenire e migliorare la gestione delle patologie ad elevato impatto epidemiologico e clinico. La ricerca biomedica si troverà di fronte a nuove sfide per consolidare, raffinare e rendere sostenibili obiettivi e traguardi, prima impensabili, legati ai più recenti avanzamenti tecnologici, quali, ad esempio, la terapia genica mirata alla sostituzione di geni malfunzionanti o mancanti; la diagnostica per immagini e molecolare per predire l’insorgenza di patologie; la medicina di precisione basata sulle nanotecnologie e su farmaci ad alta specificità per bersagli cellulari e molecolari; la terapia rigenerativa personalizzata di cellule, tessuti e organi danneggiati irreversibilmente; nuovi dispositivi medici ad uso diagnostico, terapeutico, chirurgico o misto; la messa a punto di modelli non clinici rappresentativi della malattia basati anche sullo sviluppo di metodi sostitutivi - quali ad esempio i modelli animali spontanei - e facilmente applicabili su larga scala alle fasi di discovery o agli studi di tossicità (“organ on-chip”); la necessità di velocizzare lo sviluppo e la produzione in larga scala e ridurre i costi della messa in commercio di nuovi farmaci; lo sfruttamento delle potenzialità dei sistemi informativi, degli strumenti digitali e della telemedicina per migliorare la gestione dei pazienti a distanza o in regime di assistenza domiciliare, per applicare le tecniche di Intelligenza Artificiale (IA) nello sviluppo di sistemi di supporto allo sviluppo delle terapie (chimica computazionale per il discovery di medicinali e per lo sviluppo tossicologico), all’identificazione di target diagnostici e terapeutici (bioinformatica), alla diagnostica per immagini, alla chirurgia assistita con la robotica intelligente, all’assistenza infermieristica virtuale, a soggetti con disabilità per rispondere ai bisogni derivanti dall’invecchiamento della popolazione, per favorire un capillare ed omogeneo utilizzo del fascicolo sanitario elettronico sul territorio nazionale; la condivisione delle risorse valorizzando l’accesso alle Infrastrutture di ricerca, il cui sostegno e potenziamento sono indispensabili per la piena realizzazione del programma. È necessario che la ricerca biomedica utilizzi un approccio “One Health” per raggiungere la salute globale perché affronta i bisogni delle popolazioni più vulnerabili sulla base della relazione tra la loro salute, quella delle altre specie animali e quella dell’ecosistema nel quale vivono, considerando l’ampio spettro di determinanti che emerge da questa relazione. Il PNR deve essere condiviso, trasversale ed interdisciplinare tra ricerca fondamentale (di base), traslazionale e clinica, trasferimento tecnologico, con tutti i portatori di interesse pubblici e privati e con l’integrazione dei saperi delle scienze biomediche, veterinarie, ingegneristiche, ambientali, economiche e sociali.

Rilevanza rispetto alle transizioni economica, ambientale, energetica, digitale e sociale

Il già richiamato programma d’azione globale finalizzato a contrastare la povertà, proteggere il pianeta e garantire la prosperità e la pace è stato adottato all’unanimità dai 193 Paesi membri delle Nazioni Unite con la risoluzione 70/1 del 15 settembre 2015, “Trasformare il nostro mondo. L’Agenda per lo sviluppo sostenibile”. L’Agenda 2030 comprende 17 Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (Sustainable Development Goals, SDGs) che i Paesi si sono impegnati a raggiungere, appunto, entro il 2030, articolati a loro volta in 169 ‘target’ o traguardi specifici, tra loro interconnessi e indivisibili, che costituiscono il nuovo quadro di riferimento per lo sviluppo sostenibile, inteso come uno sviluppo che



soddisfa i bisogni del presente senza compromettere la capacità delle future generazioni di soddisfare i propri, armonizzando le tre diverse dimensioni, quali la crescita economica, l'inclusione sociale e della tutela dell'ambiente. Questi Obiettivi di Sviluppo hanno contribuito a migliorare le condizioni di vita di oltre un miliardo di persone, con progressi significativi in numerose aree. Il cambiamento non è stato però uguale ovunque con ritardi, in particolare nei paesi meno sviluppati in Africa, in quelli senza sbocco sul mare e nei piccoli stati insulari in via di sviluppo, soprattutto in relazione alla salute materno-infantile e alla salute riproduttiva. La nuova Agenda globale oltre a perseguire priorità quali l'eliminazione della fame e della povertà, la tutela della salute, la promozione dell'istruzione e della sicurezza alimentare, stabilisce una serie di ulteriori obiettivi economici, sociali e ambientali. Particolare attenzione viene posta alla salvaguardia dei diversi ecosistemi e della biodiversità. Essa mira, inoltre, a promuovere società più aperte, tolleranti e pacifiche e fissa, in modo articolato, le modalità per la sua attuazione, anche attraverso un deciso rafforzamento della partnership globale per lo sviluppo sostenibile. Il carattere innovativo dell'Agenda e dei nuovi SDGs risiede proprio nel superamento dell'idea di sostenibilità come questione a carattere unicamente ambientale e nell'affermazione di una visione olistica dello sviluppo, che bilancia le sue tre dimensioni, economica, sociale ed ambientale. Viene fornito un modello ambizioso di prosperità condivisa in un mondo sostenibile che si incardina sulle così dette cinque "P": Persone, per le quali eliminare fame e povertà garantendo dignità e uguaglianza; Pianeta, attraverso la protezione delle risorse naturali e il controllo dei grandi cambiamenti climatici per le generazioni future; Prosperità, garantendo benessere, progresso economico, sociale e tecnologico in armonia con la natura; Pace, promuovere società pacifiche, giuste e inclusive; Partnership, stringere alleanze per implementare il programma di azione globale dell'Agenda attraverso solide partnership fondate su uno spirito di rafforzata solidarietà globale.

Le complesse sfide per il raggiungimento degli SDGs impongono un approccio sistemico che valuti tutti gli aspetti in grado di influenzare lo stato di salute e il benessere della popolazione, integrandoli con le prospettive ambientali, economiche, energetiche, digitali e sociali. In tal senso la relazione dell'Agenzia Europea per l'Ambiente "The European environment - state and outlook 2020. Knowledge for transition to a sustainable Europe"¹² ha sottolineato la persistenza delle principali sfide ambientali da ricondurre a svariati fattori correlati. In primo luogo, le pressioni ambientali rimangono notevoli nonostante i progressi compiuti nel ridurle. Inoltre, l'andamento dei progressi ha anche subito rallentamenti in alcune aree importanti, come le emissioni di gas serra, le emissioni industriali, la produzione di rifiuti, l'efficienza energetica e la quota di energia rinnovabile. La complessità dei sistemi ambientali può anche determinare un considerevole ritardo tra la riduzione delle pressioni ed il miglioramento del capitale naturale, così come della salute e del benessere degli esseri umani. I risultati ambientali, come la perdita della biodiversità, sono spesso determinati da diversi fattori, il che significa che l'efficacia delle misure strategiche e dell'impegno della gestione locale può essere controbilanciata da fattori esterni quali sviluppi globali come l'aumento delle popolazioni, della produzione economica e dell'uso delle risorse, tutti aspetti che influenzano la situazione in Europa. Per il futuro emergono anche preoccupazioni relativamente ai fattori trainanti dei cambiamenti, come gli sviluppi tecnologici e geopolitici che hanno effetti poco chiari. Forse il fattore più importante alla base delle persistenti sfide ambientali e di sostenibilità dell'Europa è che queste sono indissolubilmente legate alle attività economiche e agli stili di vita, in particolare ai sistemi sociali che forniscono agli europei mezzi primari come cibo, energia e mobilità. Le numerose interconnessioni all'interno e tra i sistemi sociali implicano che spesso ostacoli importanti si frappongono al raggiungimento del rapido e radicale cambiamento necessario per raggiungere gli obiettivi di sostenibilità a lungo termine dell'Europa. Interconnessioni e riscontri all'interno dei sistemi implicano che il cambiamento produce spesso imprevisti o sorprese. Ad esempio, i vantaggi derivanti dalla tecnologia possono venir compromessi dai cambiamenti nello stile di vita, in parte a causa di "effetti di rimbalzo" quando i miglioramenti dell'efficienza comportano risparmi sui costi che consentono un aumento dei consumi. Il carattere sistemico delle sfide ambientali in Europa aiuta a spiegare i limiti degli approcci di governance ambientale consolidati nel realizzare i cambiamenti necessari.

Per quanto riguarda gli aspetti economici, è necessario sottolineare che dopo la crisi del 2009 e la lenta crescita degli ultimi anni, la spesa sanitaria pubblica in Italia è cresciuta a un tasso molto modesto, in media 0.2% all'anno in termini

¹² European Environment Agency. The European environment - state and outlook 2020. Knowledge for transition to a sustainable Europe. Luxembourg, 2019.



reali tra il 2010 e il 2017. La spesa sanitaria pubblica ha registrato un lieve calo in % del PIL, considerato che il PIL è cresciuto poco più rapidamente in quel periodo, passando dal 7% nel 2010 al 6.5% nel 2017. Guardando al futuro, si prevede che, come in molti altri Stati dell'Unione Europea (UE), l'invecchiamento della popolazione e la moderata crescita economica influenzeranno la spesa pubblica sulla sanità e sull'assistenza a lungo termine. Secondo stime recenti, la spesa sanitaria pubblica aumenterà dello 0.7% del PIL tra il 2016 e il 2070, mentre la spesa pubblica per l'assistenza a lungo termine dell'1.3%, in linea con la media dell'UE.

Relativamente, poi, alla transizione digitale è opportuno fare riferimento al Patto per la Sanità Digitale siglato nel 2016 e finalizzato al conseguimento degli obiettivi di efficienza, trasparenza e sostenibilità del SSN attraverso l'impiego sistematico e coordinato dell'innovazione digitale in sanità. L'innovazione digitale può e deve svolgere un ruolo chiave sia nell'evoluzione contemporanea dei modelli assistenziali, sia in quelli organizzativi, come fattore abilitante e in taluni casi determinante per la realizzazione di modelli in grado di far fronte alle concrete necessità, sempre nuove e diverse, del SSN. In questa prospettiva, la digitalizzazione è un'opportunità di miglioramento dell'assistenza sanitaria, nonché di crescita economica, su più versanti, attraverso: (i) l'implementazione e l'utilizzo di piattaforme e soluzioni nel settore della Information and Communication Technologies (ICT) interconnesse ai vari livelli di governo in grado di garantire continuità assistenziale; (ii) adeguati livelli di care management; (iii) la deospedalizzazione, il cui scopo precipuo è l'abbattimento dei costi sanitari; (iv) l'utilizzo e la diffusione del Fascicolo Sanitario elettronico; (v) la cooperazione tra tutti i soggetti coinvolti nella filiera della salute e del benessere. Ancora, sono prioritarie una serie di servizi nell'ambito della telemedicina, quali, ad esempio, la tele-salute, il tele-consulento, la tele-refertazione, la tele-diagnosi, il tele-monitoraggio e la tele-riabilitazione.

Infine, alcune brevi e conclusive considerazioni sulla transizione sociale. Il Ministero della Salute nel documento "L'Italia per l'equità nella salute"¹³ del 2018, evidenzia che in Italia le disuguaglianze sociali, oltre ad un progressivo miglioramento delle condizioni di salute, seppur presenti, appaiono meno pronunciate rispetto agli altri Paesi europei. Vi è tuttavia la preoccupazione che le disuguaglianze di salute possano essersi accentuate per la crisi economico-finanziaria e, inoltre, che il welfare e la sanità non siano stati in grado di moderarne gli effetti. I dati del documento, per quanto sia indubbiamente complesso valutare globalmente la portata della crisi e dei suoi effetti sociali sulle disuguaglianze di salute, indicano chiaramente che le dinamiche innescate dalla crisi hanno inciso sulla salute psicologica e mentale della popolazione, in particolare sui giovani e sui gruppi più vulnerabili.

In questo contesto, acquista particolare rilevanza la caratterizzazione di una presenza straniera nel nostro Paese sempre più stabile e consolidata nonché per essere diventata terra di accoglienza di persone in fuga. Il numero di cittadini stranieri residenti in Italia è raddoppiato negli ultimi dieci anni, passando da 2,4 milioni nel 2005 a oltre 5 milioni nel 2018, arrivando a rappresentare l'8.7% della popolazione residente. Un fenomeno, come dimostrano i dati recenti, destinato ad aumentare come risultato del protrarsi nel tempo di situazioni di insicurezza generale creata dall'attuale situazione di instabilità in molte parti del mondo, ma anche a causa di disuguaglianze economiche, difficoltà ad accedere a risorse fondamentali come acqua e cibo, disastri naturali, carestie e catastrofi ambientali.

Obiettivi Strategici

- Favorire la condivisione trasversale ed interdisciplinare tra ricerca fondamentale (di base), traslazionale e clinica, trasferimento tecnologico, con i portatori di interesse pubblici e privati e con l'integrazione dei saperi delle scienze biomediche, veterinarie, ingegneristiche, ambientali, economiche e sociali;
- Promuovere un approccio "One Health" ed affrontare i bisogni delle popolazioni più vulnerabili;
- Promuovere il trasferimento e la disseminazione tecnologica e culturale dei risultati della ricerca nella pratica al fine di mantenere la buona salute e prevenire e migliorare la gestione delle patologie ad elevato impatto epidemiologico e clinico;
- Incentivare i finanziamenti competitivi messi a disposizione dai Ministeri per l'ottimizzazione di risorse e competenze e l'implementazione fra tematiche complementari;

¹³ Ministero della Salute: L'Italia per l'equità nella salute. Roma, 2018.



- Migliorare la capacità diagnostica e terapeutica delle malattie della prima infanzia ad origine sconosciuta, delle malattie rare, delle neoplasie e dell'infertilità riducendone l'impatto grazie a una migliore comprensione delle stesse e allo sviluppo di tecnologie sanitarie efficaci e innovative incluso le tecnologie digitali nonché favorendo azioni di promozione della salute per un miglior accesso alle cure che riducono le disparità dovute a fattori socio-culturali;
- Ridurre l'infertilità e l'oncoinfertilità sia favorendo azioni di promozione della salute per un miglior accesso alle cure e per la riduzione delle disparità dovute a fattori socio-culturali che attraverso una miglior comprensione dei fattori di rischio e lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici;
- Ridurre il carico di malattia dovuto alle infezioni in termini di morbosità e mortalità mediante la ricerca e sviluppo di nuove strategie preventive (vaccini, monitoraggio delle zoonosi su specifiche popolazioni animali domestiche e selvatiche), diagnostiche e terapeutiche (nuovi approcci molecolari e terapeutici) delle patologie da infezione;
- Sviluppare modelli di sorveglianza e di diagnosi di patologie infettive legate ai viaggi ed alla mobilità umana;
- Predisporre sistemi di sorveglianza e allerta epidemiologica basati su tecnologie innovative e attenti all'interfaccia uomo-animale;
- Contenere la minaccia epidemica costituita dalle infezioni sostenute da microrganismi farmaco resistenti (Multi-Drug-Resistant Organisms, *MDRO*) sia nell'uomo che negli animali;
- Indagare la fisiopatologia delle malattie non trasmissibili (Non-Communicable Diseases, NCDs) su base infiammatoria e cronico-degenerativa (malattie cardiovascolari, oncologiche, respiratorie, neuroinfiammatorie, autoimmunitarie, endocrino-metaboliche, diabete, obesità, gastro-intestinali, renali, etc.);
- Promuovere la Medicina di Precisione;
- Sviluppare nuovi marcatori per la diagnosi e come targets di terapia per le malattie legate all'invecchiamento;
- Identificare nuovi biomarcatori per la diagnosi precoce delle NCDs e del danno d'organo o per la loro classificazione includendo una prospettiva di genere;
- Creare Banche di tessuti e fluidi biologici corredate di dati clinici di pazienti affetti da NCDs e di tessuti animali e di modelli preclinici di malattia;
- Sviluppare progetti di ricerca clinica basati sulla real world evidence e "patient centric" per la verifica dell'efficacia e della costo-efficacia degli interventi;
- Identificare i circuiti neuronali e i fattori molecolari e cellulari coinvolti nel funzionamento normale e patologico del SNC e i fattori di rischio biologici o ambientali legati a insorgenza e progressione delle malattie neurodegenerative e psichiatriche o in grado di influenzare lo sviluppo del SNC;
- Sviluppare nuove metodologie per l'identificazione di markers molecolari per diagnosi, follow-up e terapia e di Tecniche di IA ed in particolare di machine learning per l'analisi di Big Data nelle malattie neurologiche e nei disturbi psichiatrici;
- Valutare l'impatto delle condizioni socio-economiche, delle fonti di inquinamento chimico e fisico, dell'alimentazione, degli interferenti endocrini e tossico/farmacologici, delle alterazioni e dello stato nutrizionale, obesità e sarcopenia e dell'attività fisica su sviluppo/progressione delle patologie cronico-degenerative, infiammatorie, neoplastiche ed infettive;
- Valutare il ruolo dello stato di salute degli animali a contatto con l'uomo e degli interferenti chimico-fisici e tossico/farmacologici sullo sviluppo delle infezioni, in particolare di quelle sostenute da nuovi virus e da *MDRO*;
- Sviluppare nuove strategie di screening, diagnosi precoce, prevenzione e trattamento delle patologie infettive in particolare quelle sostenute da nuovi virus e da *MDRO*;
- Indagare la patogenesi del rigetto acuto e cronico e della graft versus host disease nei trapianti d'organo e di cellule staminali emopoietiche allogeniche;
- Identificare parametri biologico molecolari per la selezione dei donatori e definire nuove tecniche e gestione clinica pre- e post-trapianto;
- Indagare endpoints di efficacia in trapiantologia;
- Sviluppare e implementare altri modelli cellulari e animali spontanei utilizzabili nella medicina rigenerativa e di produzione di fattori di crescita e rigenerazione tissutale;
- Sviluppare protocolli di differenziamento e di editing genetico delle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs), in vitro, in diversi tipi cellulari per riparare il danno d'organo tipico delle NCDs;
- Implementare sistemi di machine learning e/o IA per migliorare la performance diagnostica e per favorire la identificazione e gestione dei dati (big data);



- Caratterizzare iPSCs da pazienti con patologie cronico-degenerative ed eredo-familiari da utilizzare per il drug screening e disease modelling;
- Implementare interventi di prevenzione e promozione della salute nella popolazione generale, negli ambienti di vita e di lavoro e per il contrasto delle malattie della povertà;
- Tutelare la salute del migrante e della comunità ospite, ponendo attenzione agli aspetti socio-antropologici e di accesso alle cure;
- Implementare sistemi di monitoraggio epidemiologico da remoto per la gestione di pazienti a rischio di NCDs per verificare l'aderenza a interventi diagnostici e terapeutici e sistemi di Health Technology Assessment (HTA) per la definizione del valore in termini di costo efficacia delle prestazioni sanitarie aggiunte.

Articolazione 1. Prima infanzia, malattie rare e medicina della riproduzione

La promozione della buona salute è parte integrante della strategia decennale di crescita economica dell'Unione Europea, Europa 2020. La politica sanitaria è importante per Europa 2020. I bambini rappresentano circa un quinto della popolazione europea, che è circa 100 milioni di persone. Supportare e promuovere la salute e lo sviluppo dei bambini è la chiave per le nostre società attuali e per il loro futuro.

La salute dei bambini è correlata ai loro bisogni fino all'età adulta. I neonati, i bambini più piccoli e più grandi e gli adolescenti sono sottogruppi distinti durante l'infanzia, con diverse condizioni fisiologiche e psicosociali e determinanti della salute, che richiedono servizi diversi, diverse misure di salute e diversi sistemi di sorveglianza. Salvaguardare la salute attraverso l'attuazione di efficaci programmi di prevenzione e promozione della salute e la diagnosi precoce delle condizioni di salute durante l'intero ciclo di vita sono di fondamentale importanza per una vita sana e produttiva fino alla vecchiaia. La mortalità infantile in Italia è bassa rispetto ad altri paesi e alla media della Organisation for Economic Co-operation and Development (2.9 morti per 1000 abitanti verso 3.9)¹⁴. Rimangono tuttavia diversi fattori di morbosità che portano a disabilità, mortalità o riduzione di anni di vita per malattie che si sviluppano nell'età adulta, ma che risentono dei maggiori carichi di malattia delle popolazioni (obesità e diabete, malattie cardiovascolari, disturbi infiammatori, allergici e autoimmuni, alcune forme di cancro) originatesi nell'infanzia.

Le malattie rare e malattie ad origine sconosciuta

Nell'Unione Europea sono considerate rare quelle malattie presenti nella popolazione con una frequenza massima di 5 casi su 10.000 abitanti. Si tratta di un numero molto elevato di patologie estremamente eterogenee dal punto di vista clinico che si stima possano interessare complessivamente circa 30 milioni di pazienti in Europa.

La grande maggioranza di queste malattie hanno una base genetica e sono trasmesse per via ereditaria ma per molte non è nota la o le alterazioni genetiche alla base delle manifestazioni sindromiche. In particolare in questi casi, la diagnosi è spesso tardiva e non è implementabile una diagnostica prenatale. La disponibilità di terapie efficaci è molto limitata per diversi motivi come la difficoltà di interferire con i meccanismi patogenetici o il ridotto interesse dell'industria farmaceutica a sviluppare, considerato l'alto rischio di fallimento, farmaci per indicazioni che interessano un limitato numero di persone¹⁵.

Di impatto nella salute della prima infanzia e dell'adolescenza sono le malattie neoplastiche, spesso eterogenee e riguardanti limitate coorti di soggetti. Rappresentano la prima causa di morte per malattia in Europa. Nei bambini di età superiore a 1 anno vengono diagnosticati più di 35.000 casi (15.000 nella fascia di età inferiore a 15 anni e 20.000 nella fascia di età 15-24), 1 neonato su 300 svilupperà un tumore prima dell'età di 20 anni e la mortalità è di oltre 6.000 pazienti l'anno. Gli obiettivi di migliorare la mortalità per cancro in età pediatrica così come migliorare la qualità di vita di chi diventa adulto, sono tra le priorità indicate dal piano di Horizon Europe (HE) 2030.

¹⁴ How does Italy compare on child well-being. OECD, November 2017.

¹⁵ Ministero della Salute. Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16.



La definizione di protocolli terapeutici basati per lo più su vecchi chemioterapici spesso utilizzati off-label, ha portato ad una riduzione della mortalità in diversi tipi di tumori pediatrici. Tuttavia, in altri casi la mortalità è tutt'ora elevata e la disponibilità di nuovi agenti terapeutici e di approcci di cura basati sulla medicina personalizzata sono tutt'ora insufficienti (circa il 20% dei tumori). Nonostante le azioni europee per favorire i trial clinici in età pediatrica e quindi limitare l'uso di farmaci off-label, l'accesso a tali studi per molti pazienti è tutt'ora limitato.

Fertilità e riproduzione assistita

Il progressivo invecchiamento della popolazione italiana è legato non solo all'aumentata aspettativa di vita, ma anche al progressivo calo della natalità conseguente sia a fattori socio-economici che ad una ridotta fertilità come emerge dal Registro Nazionale sulla Procreazione Medicalmente Assistita dell'Istituto Superiore di Sanità¹⁶. I dati ISTAT indicano una bassa natalità (rapporto nascite morti pari a 69:100), un tasso di fertilità pari al 1.29 ben al di sotto della media europea (1.56) con importanti differenze regionali e conseguente aumento dell'età media della popolazione¹⁷. L'età non rappresenta l'unico fattore di rischio in quanto stress, stili di vita, inquinamento ambientale e fattori genetici¹⁸ hanno effetto sulla fertilità anche se i risultati degli studi sono tutt'ora incerti. Alcuni di questi, come ad esempio gli interferenti endocrini (vedi articolazione 5), influenzano anche lo sviluppo peri e post natale del bambino con impatto quindi sulla salute dell'infanzia. I fattori di rischio non sono del tutto noti e l'infertilità da cause non identificate interessa circa un quarto delle coppie che si rivolgono al medico. Infine gli interventi esistenti hanno un tasso di riuscita limitato che va dal 13% al 43% secondo l'età e il tipo di intervento¹⁹. Sempre riguardo alla riproduzione una tematica particolarmente importante è la fertilità nei pazienti oncologici²⁰ per gli effetti potenzialmente dannosi di numerosi chemioterapici e antineoplastici e della radioterapia sulla futura fertilità. La dipendenza patologica da videogiochi è stata inclusa nella più recente versione del DSM-5 nella "Section 3", dedicata alle condizioni che necessitano di ulteriori studi ed approfondimenti. L'uso incontrollato di videogiochi, cellulari o in generale internet è molto frequente, soprattutto negli adolescenti ma che progressivamente riguarda anche fasce di età minori fino ai bambini stessi. Pur rappresentando una risorsa fondamentale, le performance neuro-cognitive di bambini e adolescenti non sono del tutto comprese sia in termini di potenziale impatto sulla salute mentale (solo alcuni soggetti mostrano segni clinici che possono essere diagnosticati come dipendenza) che su altre funzioni cognitive o comportamentali. L'utilizzo della tecnologia può diventare problematico in un valore compreso tra l'1 e il 4% di questi ragazzi. In Italia sono stimati in 300.000 tra i 12 e i 25 anni quelli con dipendenza da internet. Non è noto e i risultati degli studi non sono sempre in accordo, l'effetto dell'uso eccessivo della rete, tablets o cellulari su specifiche funzioni quali l'attenzione sostenuta, il linguaggio, la velocità di elaborazione delle informazioni o disturbi del sonno²¹. A riguardo, la Società Italiana di Pediatria in un position paper ha fornito le raccomandazioni per un uso non dannoso delle nuove tecnologie da parte dei ragazzi²².

¹⁶ Il futuro demografico del paese. ISTAT, 3 Maggio 2018.

¹⁷ Birth rate and fertility among the resident population, year 2018. ISTAT, 25 November 2019.

¹⁸ Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23:646-59.

¹⁹ Cochrane Gynaecology and Fertility Highlights 2019.

²⁰ Gertosio C, Magistrali M, Musso P, Meazza C, Bozzola M. Fertility preservation in pediatric oncology patients: new perspectives. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2018;7:263-9.

²¹ Stevens MWR, King DL, Dorstyn D, Delfabbro PH. Cognitive-behavioral therapy for Internet gaming disorder: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Psychother* 2019;26:191-203.

²² Bozzola E, Spina G, Ruggiero M, Memo L, Agostiniani R, Bozzola M, Corsello G, Villani A. Media devices in pre-school children: the recommendations of the Italian pediatric society. *Ital J Pediatr* 2018;44:69.



Obiettivi

Migliorare la capacità diagnostica e terapeutica delle malattie della prima infanzia ad origine sconosciuta, delle malattie rare e delle neoplasie riducendone l'impatto grazie a una migliore comprensione delle stesse e allo sviluppo di tecnologie sanitarie efficaci e innovative incluso le tecnologie digitali

Nelle malattie rare, malattie dell'infanzia di origine sconosciuta sono di particolare interesse gli studi volti all'identificazione e validazione delle alterazioni genetiche che causano malattie ereditarie prive di diagnosi che richiedono approcci combinati di sequenziamento e di sviluppo di modelli preclinici della malattia incluso l'uso di iPS o organismi pluricellulari modello come *Caenorhabditis elegans* o *Danio rerio*. In generale l'impiego di questi modelli è fondamentale per l'individuazione di nuovi farmaci che può avvenire attraverso approcci diversi e complementari come lo screening di grandi numeri di composti o in maniera mirata ad intervenire sui meccanismi patogenetici. Le tecnologie dell'informazione possono dare un importante contributo alla ricerca sulle malattie genetiche anche con l'impiego del machine learning e dell'IA sia per integrare i dati disponibili in database, registri e altri tipi di piattaforme, ad esempio per correlare il fenotipo caratterizzato in accordo alla Human Phenotype Ontology ai dati delle diverse scienze omiche, sia per favorire la diagnosi precoce, soprattutto delle malattie ultrarare anche in fase prenatale o nell'ambito di protocolli di fecondazione assistita²³. È da favorire, l'introduzione di tecnologie genomiche per screening su larga scala per geni malattia nei neonati. La formazione di reti, registri, bio-banche e costruzione di percorsi per la continuità delle cure in età adulta coordinati e omogenei a livello nazionale e l'implementazione di una strategia nazionale per le scienze omiche. L'avanzamento diagnostico è di supporto anche a disegno e sviluppo di nuove strategie terapeutiche inclusa la terapia genica. Per quanto riguarda le neoplasie pediatriche è necessario favorire attività di ricerca preclinica e clinica per migliorare i protocolli terapeutici e diagnostici, identificare nuovi target e nuove strategie terapeutiche sostenibili e facilitare l'accesso dei pazienti a trial clinici esistenti. Prioritario nelle attività di ricerca è anche l'identificazione di modelli di studio rappresentativi della neoplasia del bambino inclusi organoidi o organ in chip^{24,25,26,27}. Frequenti sono i tumori rari dove è necessario sviluppare approcci di ricerca simili a quelli utilizzati in generale per le malattie rare favorendo reti di ricerca sia clinica che preclinica e la creazione di banche di tessuto.

²³ Schaefer J, Lehne M, Schepers J, Prasser F, Thun S. The use of machine learning in rare diseases: a scoping review. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:145.

²⁴ Langenau DM, Sweet-Cordero A, Wechsler-Reya R, Dyer MA. Preclinical models provide scientific justification and translational relevance for moving novel therapeutics into clinical trials for pediatric cancer. *Cancer Res* 2015;75:5176-86.

²⁵ Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, Levitt G, Michel G, van der Pal H, Bárdi E, Beck JD, de Vathaire F, Essig S, Frey E, Garwicz S, Hawkins M, Jakab Z, Jankovic M, Kazanowska B, Kepak T, Kremer L, Lackner H, Sugden E, Terenziani M, Zaletel LZ, Kaatsch P; PanCare Network. Survivorship after childhood cancer: PanCare: a European Network to promote optimal long-term care. *Eur J Cancer* 2015;51:1203-11.

²⁶ Vassal G, Schrappe M, Pritchard-Jones K, Arnold F, Basset L, Biondi A, Bode G, Eggert A, Hjorth L, Kamerić L, Kamerić N, Karner S, Kearns P, Kienesberger A, Kowalczyk J, Lack P, Perilongo G, Sullivan R, Tsiros A, Essiaf S, Ladenstein R. The SIOPE strategic plan: A European cancer plan for children and adolescents. *Journal Cancer Policy* 2016;8:17-32.

²⁷ Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Mallone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sánchez-Pérez M-J, Sant M, Santaquilani M, Stiller C, Tavilla A, Trama A, Visser O, Peris-Bonet R, EURO CARE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:35-47.



Ridurre l'infertilità e l'oncoinfertilità sia favorendo azioni di promozione della salute per un miglior accesso alle cure e per la riduzione delle disparità dovute a fattori socio-culturali che attraverso una miglior comprensione dei fattori di rischio e lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici

Nell'ambito dell'infertilità di coppia è necessario quindi promuovere interventi per migliorare le conoscenze genetiche, molecolari e ambientali sui fattori che influenzano la natalità e azioni per favorire interventi educazionali e per promuovere le conoscenze sugli aspetti diagnostici, sugli stili di vita e sulle opzioni di intervento clinico attualmente esistenti. In particolare, un progetto in collaborazione che ha coinvolto più di 52 paesi ha identificato le priorità di ricerca sulla infertilità all'interno di quattro principali aree di intervento: infertilità maschile, infertilità femminile, infertilità con cause non identificate, fecondazione in vitro e altri possibili trattamenti e organizzazione delle cure.

Per quanto riguarda l'infertilità maschile, le priorità di intervento riguardano l'identificazione di nuovi test diagnostici sullo sperma, la valutazione di fattori di rischio di infertilità legati allo stile di vita, ad inquinanti o ad altri fattori modificabili, una appropriata valutazione dell'efficacia di trattamenti esistenti, lo studio di nuovi protocolli di stimolazione endocrina e prelievo chirurgico dello sperma, l'effetto della comorbidità ed esiti derivanti dalla loro cura, studi sull'uso di specifici protocolli di nutraceutica.

Relativamente al mondo femminile, priorità di intervento riguardano l'infertilità legata all'età, lo sviluppo di modelli predittivi e definizione dei protocolli di riproduzione assistita ottimale nell'infertilità di coppia di origine non definita, sviluppo e validazione di modelli predittivi basati su test sulla riserva ovarica, protocolli di approccio standardizzato e risultati in termini di nascite alla fertilità in età avanzata, identificazione delle cause legate all'infertilità sconosciuta e dell'effetto di fibromi, polipi, aderenze, malformazioni e relativi interventi sulla stessa.

Per quanto riguarda la fecondazione assistita, le priorità riguardano la comprensione dei fallimenti terapeutici e l'ottimizzazione dei protocolli nelle donne a scarsa risposta, selezione dello sperma, confronto tra inseminazione intrauterina e in vitro nelle coppie con infertilità da origine sconosciuta incluso il massimo numero di cicli prima dell'approccio in vitro, il metodo di selezione dell'embrione nella fecondazione in vitro, i fattori che provocano variabilità di risposta nella produzione di ovociti, timing tra ovulazione e fecondazione intrauterina, impatto emotivo di ripetuti fallimenti sulla coppia e impatto emotivo e psicologico nei bambini nati attraverso donatori.

Per quanto riguarda i sistemi sanitari le problematiche tutt'ora aperte riguardano la sostenibilità delle cure, la conservazione e il congelamento degli ovuli fecondati, una migliore valutazione e reportistica degli esiti.

Per quanto riguarda la fertilità dei pazienti oncologici le società internazionali, tra cui ASCO e il National Institute for Health and Care Excellence (NICE), raccomandano agli oncologi di effettuare azioni informative non solo sui rischi ma anche sulle possibili azioni di intervento prima dell'inizio di qualsiasi terapia. Il rischio dipende non solo dal tipo di terapia somministrata, ma anche dall'età del paziente. Per i pazienti in età prepubere le modalità a disposizione per preservare la fertilità sono tutt'ora limitate e sostanzialmente sperimentali sia sul versante tecnico che sul versante del consenso come indicato dalle linee guida AIOM del 2018²⁸ anche se diverse strategie di intervento sono in sviluppo²⁹. Nelle pazienti prepuberi la tecnica di crio preservazione del tessuto ovarico, se pur tutt'ora sperimentale rappresenta l'opzione di elezione³⁰. Tuttavia sia per i tumori dell'età prepubere che dell'età post pubere, azioni educazionali e attività di ricerca per migliorare le strategie di conservazione/preservazione delle cellule germinali sono di particolare rilevanza.

Nel 2014 il Ministro della Salute ha promosso con decreto ministeriale il "Tavolo consultivo in materia di tutela e conoscenza della fertilità e prevenzione delle cause di infertilità", dimostrando l'attenzione governativa al problema dell'infertilità. Ad essa sono strettamente interdigerati differenti ambiti della crescita di un paese. Infatti, alla base di tale questione medica si riscontrano anche ragioni sociali, culturali ed economiche che, nel corso degli anni, hanno

²⁸ Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici. Linee guida AIOMN 16 Novembre 2018.

²⁹ Jahnukainen K, Stukenborg J-B. Clinical Review: Present and future prospects of male fertility preservation for children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:4341-51.

³⁰ Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. N Engl J Med 2017;377:1657-65.



determinato una riduzione sempre maggiore del tasso di natalità e del tasso di fecondità, con quest'ultimo che si attesta a 1.29% nel 2018, in discesa rispetto agli anni precedenti. La popolazione italiana tende ad essere tra le più vecchie del mondo assieme a Germania e Giappone, e sebbene questo costituisca motivo di vanto per il ruolo del SSN, d'altro canto evidenzia il lento e difficile ricambio generazionale. Per la stabilità demografica di una popolazione e per la sua crescita sarebbe infatti necessario un tasso di fecondità del 2.1%, ma oggi le donne diventano madri più tardi (32 anni circa al primo figlio), e in misura minore (la denatalità riguarda soprattutto la riduzione dei primi figli).

La riserva ovarica, ovvero il patrimonio ovocitario, costituisce il più determinante fattore per la prognosi riproduttiva della donna. Quest'ultimo si riduce progressivamente durante l'età fertile sebbene il trend di riduzione presenti variabilità inter- ed intra-individuale. Al contempo, la qualità ovocitaria correla in maniera significativa con l'età media della donna: dopo i 35 anni aumenta infatti, il tasso di aneuploidie embrionarie, e di conseguenza il numero di aborti.

Ritardare la decisione di genitorialità comporta il dover poi fronteggiare l'invecchiamento ovarico e la conseguente riduzione delle probabilità di gravidanza spontanea e quindi della fertilità. A tal proposito, nel 2017 l'Istituto Superiore di Sanità ha calcolato che il 3% delle nascite (circa 14.000 bambini) provenissero da tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) e dal 2010 al 2018 sono aumentate le coppie che hanno effettuato tecniche di PMA, in particolare di II livello mentre si sono ridotte quelle di I livello. Tale fenomeno dimostra parallelamente ai dati succitati, le difficoltà crescenti nella pianificazione familiare delle coppie italiane dovute a problematiche legate all'infertilità.

Quanto premesso, è di primaria importanza favorire progetti di ricerca volti all'identificazione precoce dei casi di esaurimento follicolare, di infertilità e delle loro cause. Individuare strumenti e tecnologie in grado di agevolare un'adeguata informazione riguardo la prognosi riproduttiva permetterebbe una scelta consapevole alle donne ed alle coppie. Ugual attenzione va data all'implementazione di percorsi per l'educazione sulle nuove tecnologie degli operatori medici.

In questo scenario le donne in età riproduttiva con una diagnosi recente di patologia neoplastica si trovano a dover fronteggiare contemporaneamente le conseguenze della malattia di base e delle relative terapie (soprattutto la chemio- e radio-tossicità gonadica), ma anche la necessità di dover posporre la ricerca della gravidanza, con evidente riduzione delle chances di concepimento. L'oncofertilità rappresenta in questo senso un campo ancora in via di sviluppo e di perfezionamento, che nasce dalla necessità di preservare la fertilità futura di tali donne, prima di affrontare un percorso terapeutico oncologico, con i rischi di infertilità ad esso connessi.

Lo studio genetico sugli embrioni attraverso la diagnosi genetica pre-impianto, l'applicazione di algoritmi predittivi del numero di ovociti necessari ad ottenere almeno una blastocisti euploide, software per lo screening precoce dell'insufficienza ovarica sono tutti target della ricerca degli ultimi anni, volti a migliorare l'efficienza delle procedure diagnostiche e terapeutiche nel campo della Medicina della Riproduzione. L'obiettivo principe di tali tecnologie, visto il notevole impatto della variabile tempo sull'outcome riproduttivo, è quello di ridurre il time to pregnancy, sia per le donne in età riproduttiva avanzata che per le pazienti oncologiche.

Comprendere l'impatto delle nuove tecnologie digitali sullo sviluppo neuro cognitivo e sulla fisiologia del SNC di bambino e adolescente anche per prevenire fenomeni di dipendenza e identificare le relative strategie di intervento

Dato che le nuove tecnologie sono parte della vita quotidiana di bambini e adolescenti e i risultati tutt'ora parzialmente conclusivi importante attuare azioni atte ad aumentare le conoscenze sui meccanismi fisiopatologici e neuro cognitivi alla base delle nuove dipendenze legate all'uso della rete in particolare di bambini e adolescenti e relative strategie di intervento anche utilizzando tecnologie di Imaging in vivo non invasive associati ad approcci di neuropsicologia. Questo in particolar modo in sottopopolazioni di bambini con deficit dell'attenzione o altre patologie neuropsichiatriche.

Impatti

1. Diagnostica pre-natale e diagnosi precoce di patologie dell'infanzia e di malattie rare a eziologia sconosciuta;



2. Nuove tecniche di riproduzione assistita e diagnosi genetica pre-impianto;
3. Gestione della salute riproduttiva e riduzione delle disparità dovute a fattori economico-sociali o culturali;
4. Nuove Tecniche di riproduzione assistita;
5. Nuove tecnologie a supporto dell'Oncofertilità e la preservazione della fertilità (congelamento di gameti e di tessuto ovarico);
6. Fattori di rischio di ridotta fertilità per attenuare l'impatto su fertilità e salute;
7. Meccanismi fisiopatologici e neuro cognitivi alla base delle nuove dipendenze legate all'uso della rete in particolare di bambini e adolescenti e relative strategie di intervento.

Interconnessioni con altri ambiti tematici

1. Gli obiettivi relativi al miglioramento della capacità diagnostica e terapeutica e lo sviluppo di tecnologie sanitarie si integrano con gli ambiti di Informatica, industria e aerospazio e in particolare di Transizione Digitale e Intelligenza Artificiale.
2. Gli obiettivi di favorire azioni di promozione della salute per un miglior accesso alle cure si integrano con l'ambito Cultura umanistica, creatività, trasformazioni sociali e società dell'inclusione.
3. Gli obiettivi relativi all'identificazione dei fattori di rischio per infertilità si integrano con l'ambito Clima, energia e mobilità sostenibile.
4. Gli obiettivi relativi alla compressione dell'impatto delle nuove tecnologie digitali sullo sviluppo neuro cognitivo di bambini e adolescenti si integrano con l'ambito Informatica, industria e aerospazio e in particolare di Transizione Digitale, Intelligenza Artificiale e Innovazione per l'industria manifatturiera e con l'ambito Cultura umanistica, creatività, trasformazioni sociali e società dell'inclusione.

Key Performance Indicators

1. Riduzione del numero di malattie non diagnosticabili o senza cura;
2. Aumentare le diagnosi prenatali malattie rare;
3. Riduzione della mortalità per cancro in età pediatrica e miglioramento della qualità della vita;
4. Aumento di accessi a centri per la fertilità;
5. Riduzione della infertilità maschile o femminile;
6. Riduzione della prevalenza della infertilità di coppia di origine sconosciuta;
7. Aumento della prevalenza del successo della fecondazione assistita;
8. Riduzione della infertilità nei pazienti oncologici.

N.B. Nella valutazione di questi indicatori, laddove possibile, verranno considerati numero e qualità delle pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* e censite su Pubmed e/o numero di brevetti per anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-2027.

Articolazione 2. Patogenesi, diagnosi, sorveglianza e terapia delle infezioni, comprese le infezioni emergenti

Le malattie da infezione rappresentano ancor oggi una significativa causa di morbosità e mortalità soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito, ma anche nei Paesi industrializzati. In questi ultimi, i fattori che determinano la persistenza della patologia infettiva sono sinteticamente da ricercarsi (i) nell'aumento della prevalenza di soggetti fragili nella popolazione (aumento della aspettativa di vita e della prevalenza di soggetti immunocompromessi per cause iatrogene e patologiche), (ii) nella diffusione delle resistenze farmacologiche, (iii) nel rapido incremento della mobilità umana ed animale, (iv) nell'incremento demografico esponenziale e negli stili di vita, (v) nell'aumento della popolazione animale ai fini alimentari e della loro prossimità con il genere umano (*One Health*) oltre che, almeno parzialmente, (vi) nei cambiamenti climatici antropogenici. Inoltre cause sociali, demografiche e biologiche



espongono una quota sempre maggiore di popolazione all'incontro con agenti patogeni, di cui talora possono essere inconsapevoli veicoli di diffusione a livello comunitario.

Tali considerazioni richiedono dunque uno sforzo di ricerca complessivo e multidisciplinare sia in ambito di ricerca di base e traslazionale (studi molecolari, genetici, modelli preclinici, monitoraggio e studio delle zoonosi negli animali domestici e selvatici), che applicata (sviluppo di vaccini, di nuove metodologie diagnostiche e di nuovi approcci terapeutici) che sociale (quali determinanti di esposizione, comportamenti responsabili nell'uso appropriato di antibiotici), al fine di contrastare sempre più efficacemente la millenaria minaccia delle infezioni.

Il fenomeno della farmacoresistenza di numerosi agenti patogeni è in preoccupante crescita a livello globale. La problematica è particolarmente rilevante per i farmaci antibatterici, anche in conseguenza dell'impiego di queste molecole in ambito zootecnico ed agricolo, ma interessa anche le infezioni virali e parassitarie. In linea generale, la comparsa di farmacoresistenza in un determinato patogeno è dovuta alla pressione farmacologica con conseguente emergenza di un mutante che prende il sopravvento all'interno della popolazione infettante rendendo vani gli sforzi terapeutici. Le proiezioni dell'OMS stimano che, in assenza di un deciso cambio di rotta, i decessi dovuti a infezioni da germi farmacoresistenti raggiungerà nel 2050 la cifra di 10 milioni, superando il numero dei decessi per neoplasie³¹. L'Italia è particolarmente vulnerabile al fenomeno della farmaco resistenza antimicrobica, registrando circa un terzo dei decessi che si verificano annualmente in Europa a causa di infezioni farmaco-resistenti³². In ambito parassitario e virale, la resistenza di *P. falciparum* alle molecole antimalariche anche di ultima generazione e la resistenza di HIV ai farmaci antivirali rischiano di vanificare gli sforzi per il raggiungimento degli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (3.3) fissati dalla Agenda 2030 delle Nazioni Unite.

La crescente prevalenza di infezioni sostenute da germi farmaco-resistenti richiede imperativamente uno sforzo di ricerca finalizzato a identificare nuove strategie terapeutiche (molecole) e preventive (vaccini, utilizzo responsabile dei farmaci ad uso veterinario e zootecnico) che possano contrastare tale fenomeno.

L'uso e accesso di farmaci anti-infettivi efficaci è reso difficoltoso, oltre che dal fenomeno della farmaco-resistenza, anche dalla limitata attrattività economica dello sviluppo di farmaci rivolti verso patologie infettive in larga misura confinate nei Paesi a risorse limitate, definite "neglette"³³. La ricerca farmacologica nei confronti di tali infezioni/infestazioni è stata limitata nel tempo anche dal fatto che la loro importanza epidemiologica nei Paesi occidentali era limitata. La esplosione demografica, l'incremento massiccio della mobilità umana e fattori socio-economici rendono oggi tali patologie osservabili con crescente frequenza anche in Europa ed in Italia oltre che nel resto del mondo.

Sono definite emergenti le infezioni che si presentano in un'area geografica precedentemente non interessata dalla infezione stessa o che si presentano con recrudescenze epidemiche dopo un periodo di controllo della infezione stessa oppure ancora quelle infezioni precedentemente sconosciute che interessano l'uomo. Tra le principali infezioni emergenti di recente insorgenza si possono ricordare la SARS, l'Ebola, l'influenza aviaria H₅N₁, l'influenza H₁N₁, la MERS, l'infezione da virus Zika e West Nile e, del tutto recentemente, l'infezione da SARS-CoV-2.

Il rapido intensificarsi di tali minacce pandemiche è facilitato da numerosi fattori:

- l'incremento vertiginoso della popolazione umana, oggi stimata a oltre 7.5 miliardi di persone;
- il corrispettivo incremento della popolazione animale, sia per soddisfare i bisogni alimentari che quelli legati agli animali da compagnia, provocando l'aumento dell'interfaccia uomo-animale sia in ambito domestico che selvatico.

³¹ World Health Organization. No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. Geneve: WHO, 2019.

³² Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56-66.

³³ World Health Organization. Neglected tropical diseases. Geneve: WHO, 2020.



Il riassortimento di virus animali ed umani è alla base di numerose pandemie da virus emergenti, rendendo essenziale ambiti sempre più stretti di ricerca e di collaborazione tra gli ambiti di interesse umano e veterinario;

- la mobilità umana, che supererà nei prossimi anni i 2 miliardi di arrivi internazionali/anno, consente la rapida circolazione di germi nel giro di pochi giorni o addirittura poche ore. L'Italia è crocevia di un importante flusso di mobilità umana ed animale per la sua vocazione turistica ed industriale e per la sua posizione centrale nell'ambito del Mar Mediterraneo;
- le modificazioni climatiche, che favoriscono la attività vettoriale con recrudescenza delle vector-borne diseases e delle infezioni trasmesse mediante l'acqua.

Occorre sottolineare come più del 75% delle infezioni emergenti nell'uomo siano condivise con gli animali e, per molte di queste, l'infezione umana derivi da virus precedentemente presenti solo in serbatoi animali.

La infezione da SARS-CoV-2 è patologia paradigmatica del rischio di zoonosi pandemiche atteso e crescente³⁴. La origine dal mondo animale, il veloce adattamento all'uomo, la diffusione tramite emissione precoce di particelle virali anche nel periodo pre-sintomatico, l'elevato grado di infettività, la rapida diffusione geografica pandemica, hanno messo in crisi i modelli organizzativi dei sistemi sanitari anche occidentali, focalizzati più alla cura che alla prevenzione e carenti di strumenti di prevenzione e monitoraggio dei patogeni infettivi nelle popolazioni animali, di risposta immediata e di mitigazione del danno.

Inoltre, i complessi meccanismi patogenetici, in larga misura ancora inesplorati, della infezione da SARS-CoV-2, ne condizionano una espressività clinica polimorfa, da infezioni asintomatiche a quadri lievi, moderati e gravi fino all'*exitus*. Non da ultimo, la molteplicità degli organi ed apparati coinvolti (polmone, sistema cardio-vascolare, emuntorio renale, sistema nervoso centrale, cute, etc.) richiede uno sforzo collettivo multidisciplinare per poter giungere ad una conoscenza completa della sua espressività clinica e delle potenziali sequele multiorganiche che la infezione potrebbe ingenerare nel tempo.

La comparsa in dimensioni inattese della pandemia da SARS-CoV-2 mette la comunità internazionale a confronto con necessità di ricerca urgenti e indifferibili relativi al coronavirus ma anche ad eventuali nuove emergenze pandemiche:

- definizione dei meccanismi patogenetici di danno nella fase acuta nella fase di convalescenza e nelle sequele a lungo termine;
- validazione di presidi terapeutici efficaci e codificato per la sua terapia efficace;
- validazione di presidi diagnostici altamente sensibili e specifici nelle varie fasi di malattia;
- definizione del ruolo immunizzante della infezione naturale e della durata della memoria immunologica;
- sviluppo di strategie vaccinali;
- sviluppo di modelli previsionali epidemiologici di sorveglianza che coinvolgano a livello globale i Paesi del Nord e del Sud del mondo ivi compreso lo studio ed il monitoraggio degli agenti infettivi potenzialmente patogeni nelle popolazioni animali domestiche e selvatiche;
- sviluppo di nuovi modelli sanitari di cura attenti alle istanze curative e preventive e pronti alla reazione di fronte alle nuove e prevedibili minacce pandemiche.

La risposta a tutti questi quesiti è come non mai multidisciplinare, spaziando dall'ambito clinico a quello biomedico di base, alla IA.

Obiettivi

Obiettivi generali, con riferimento al più ampio quadro di riferimento di HE, sono:

³⁴ Accademia Nazionale dei Lincei. L'Italia di fronte alla crisi Covid-19. Documento della Commissione Covid-19. Luglio, 2020.



1. Ridurre il carico di malattia (“*disease burden*”) dovuto alle infezioni in termini di morbosità e mortalità mediante la ricerca e sviluppo di nuove strategie preventive (vaccini), diagnostiche e terapeutiche (nuovi approcci molecolari e terapeutici) delle patologie da infezione in ambito umano e veterinario – Impatto 3.1. di HE.

Il numero di decessi dovuti alle malattie infettive è ancora rilevante sia a livello globale sia nei Paesi ad economia avanzata quali l’Italia sia per la progressiva fragilità della popolazione che per la crescente prevalenza di infezioni da microrganismi farmaco-resistenti. Altrettanto rilevante è il numero di anni di vita di qualità perduti (QUALYs) a seguito di infezioni croniche quali le epatiti virali croniche e la infezione da HIV. È necessaria in questo settore una decisa inversione di tendenza mediante azioni innovative sia di carattere preventivo, diagnostico e che terapeutico.

2. Predisporre sistemi di sorveglianza e allerta epidemiologica a livello ospedaliero e territoriale, anche mediante collegamenti internazionali a livello europeo ed extra-continentale (con particolare riferimento all’Africa) basati su tecnologie innovative (es. IA) e attenti all’interfaccia uomo-animale - Impatto 3.3. di HE.

La pandemia di SARS-CoV-2 rappresenta il paradigma della minaccia infettivologica globale che è oggi sempre più reale a causa dell’incremento demografico, della aumentata mobilità umana, dei cambiamenti climatici e dei suoi impatti sulla popolazione microbica e vettoriale, della interfaccia e prossimità tra mondo umano e mondo animale. È necessario predisporre efficienti sistemi di allerta epidemiologica che possano identificare tempestivamente le minacce epidemiche, con un approccio “*One Health*” ed in stretta collaborazione a rete anche con i Paesi del sud del mondo.

3. Predisporre sistemi di sorveglianza attiva della circolazione degli agenti zoonosici conosciuti e potenziali nelle popolazioni animali domestiche e selvatiche - Impatto 3.3. di HE;

La progressiva prossimità tra mondo umano e mondo animale e l’osservazione che più del 75% delle infezioni emergenti nell’uomo siano condivise con gli animali e, per molte di queste, l’infezione umana derivi da virus precedentemente presenti solo in serbatoi animali rende necessario lo sviluppo di sistemi di sorveglianza attiva nelle popolazioni animali domestiche e selvatiche.

4. Contenere la minaccia epidemica costituita dalle infezioni sostenute da microrganismi resistenti ai farmaci anti-infettivi - Impatto - 3.4. di HE.

Il progressivo adattamento microbico alle molecole anti-infettive rappresenta una minaccia globale assoluta che richiede azioni urgenti per ridurre la prevalenza - anche mediante lo sviluppo e la promozione di strategie vaccinali adeguate nelle popolazioni umane e animali - e per poter offrire una risposta terapeutica efficace. Lo sviluppo di sistemi di sorveglianza che considerino anche il ruolo della mobilità umana nella diffusione delle infezioni farmaco-resistenti è prioritario e urgente.

5. Raggiungere i target definiti dalla Agenda 2030 delle Nazioni Unite, con particolare riferimento al target 3.3 (Entro il 2030, porre fine alle epidemie di AIDS, tubercolosi, malaria e malattie tropicali trascurate; combattere l’epatite, le malattie di origine idrica e le altre malattie trasmissibili) - Impatto - 3.5. di HE.

Il Target 3.3. della Agenda 2030 delle Nazioni Unite, fortemente interconnesso con tutti gli altri SDGs, è finalizzato alla lotta contro le epidemie di HIV, HCV tubercolosi ed altre malattie trasmissibili, fornendo obiettivi misurabili e raggiungibili. È tuttavia necessario uno sforzo di ricerca operativa e organizzativa per consentire di utilizzare al meglio con gli strumenti diagnostici e terapeutici oggi a nostra disposizione per porre fine a tali infezioni comunitarie affinché cessino di essere una minaccia di salute pubblica globale.

Impatti

1. Nuove evidenze scientifiche relative a patogenesi, meccanismi molecolari e determinanti biologici e sociali alla base della suscettibilità alle infezioni, inclusi modelli preclinici di studio;
2. Nuove evidenze scientifiche di base ed applicative inerenti terapie e vaccini innovativi per la terapia e la prevenzione delle infezioni, comprese le infezioni neglette;
3. Una precisa ed attuale definizione epidemiologica delle infezioni da *MDRO* nell’uomo e negli animali, servendo da base per approcci preventivi e terapeutici innovativi ed efficaci;
4. Modelli predittivi e di sorveglianza rapida integrata delle patologie infettive emergenti, anche condivise con Paesi a basse risorse, con approccio integrato uomo-animale nonché modelli di sorveglianza attiva delle patologie zoonotiche conosciute e potenziali negli animali domestici e selvatici, anche utilizzando tecniche di IA;



5. Nuove evidenze scientifiche relative ai meccanismi patogenetici e le differenze di genere nella risposta immunitaria naturale e nella risposta ai farmaci e vaccini nell'infezione da SARS-CoV-2 e da altre infezioni potenzialmente epidemiche e/o pandemiche;
6. Trial clinici per la verifica della efficacia e tollerabilità di vaccini per la prevenzione e di molecole per la cura della infezione da SARS-CoV-2 e da altri patogeni saranno pianificati e realizzati;
7. L'efficacia dell'utilizzo del plasma e dei suoi derivati (immunoglobuline iperimmuni) nella terapia dell'infezione da SARS-CoV-2 e da altri patogeni sarà verificata e validata;
8. Lo spettro delle sequele a lungo termine della infezione da SARS-CoV-2 e del suo impatto sanitario sui bisogni di cura.

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici nella configurazione Salute

1. Gli obiettivi si integrano con le articolazioni 1, 2 e 3 dell'ambito Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche.
2. Gli obiettivi relativi alle nuove evidenze scientifiche di base ed applicative inerenti terapie e vaccini innovativi per la terapia e la prevenzione delle infezioni, comprese le infezioni neglette, si integrano con le articolazioni 4 e 5 dell'ambito Biotecnologie.
3. Gli obiettivi relativi ai modelli predittivi della emergenza di agenti a potenziale pandemico saranno resi disponibili utilizzando tecniche di IA si integrano con la articolazione 2 dell'ambito Tecnologie per la salute.

Interconnessioni con altri Grandi Ambiti di Ricerca e Innovazione

1. Gli obiettivi relativi ai modelli di sorveglianza rapida integrata delle patologie infettive emergenti con approccio integrato uomo-animale si integrano con la articolazione dell'ambito Clima, Energia, Mobilità Sostenibile.

Key Performance Indicators

2. Nuove evidenze scientifiche relative a patogenesi, meccanismi molecolari e determinanti biologici e sociali alla base della suscettibilità alle infezioni, inclusi modelli preclinici di studio
 - a. Numero e qualità di pubblicazioni scientifiche peer-reviewed e censite su Pubmed/anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-2027
 - b. Numero di brevetti sviluppati
 - c. Attrattività per finanziamenti internazionali
3. Nuove evidenze scientifiche di base ed applicative inerenti terapie e vaccini innovativi per la terapia e la prevenzione delle infezioni, comprese le infezioni neglette
 - a. Numero di nuove molecole innovative ad azione anti-infettiva sviluppate da ricercatori italiani in ambito umano e veterinario
 - b. Numero di farmaci per le infezioni neglette registrati per l'impiego in Italia da parte della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
 - c. Nuove diagnosi di infezione da HIV, HCV e Tubercolosi/anno
 - d. Eliminazione della infezione da HCV (riduzione del 90% del numero di nuove infezioni croniche) raggiunta entro il 2030
 - e. Cascade of care 95-95-95 della infezione da HIV raggiunta entro il 2027 nelle singole regioni italiane entro il 2030
 - f. Numero di farmaci per le infezioni neglette registrati per l'impiego in Italia da parte dell'AIFA
4. Una precisa ed attuale definizione epidemiologica delle infezioni da *MDRO* nell'uomo e negli animali, servendo da base per approcci preventivi e terapeutici innovativi ed efficaci
 - a. Numero di pubblicazioni scientifiche peer-reviewed e censite su Pubmed/anno realizzate con finanziamento del PNR inerenti la diffusione intra ed extra-ospedaliera dei MDRO nell'uomo e negli



- animali, avendo come riferimento applicativo gli obiettivi del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR)
- b. Le evidenze scientifiche ottenute mediante il PNR serviranno da elemento ispiratore per l'aggiornamento del PNCAR
 5. Modelli predittivi e di sorveglianza epidemiologica rapida integrata delle patologie infettive emergenti, anche condivisi con Paesi a basse risorse, con approccio integrato uomo-animale nonché modelli di sorveglianza attiva delle patologie zoonosiche conosciute e potenziali negli animali domestici e selvatici, anche utilizzando tecniche di IA
 - a. Numero di progetti di sorveglianza epidemiologica sviluppati con tecniche di IA e che considerano l'interfaccia uomo-animale artificiale sviluppati per anno
 - b. Numero di pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* realizzate nell'ambito del PNR con autori affiliati a istituzioni bio-mediche e veterinarie
 - c. c. Numero di nuovi focolai epidemici individuati
 - d. d. Numero di nuovi focolai di zoonosi individuati negli animali
 6. Nuove evidenze scientifiche relative ai meccanismi patogenetici e alle differenze di genere nella risposta immunitaria naturale e nella risposta ai farmaci e vaccini nell'infezione da SARS-CoV-2 e da altre infezioni potenzialmente epidemiche e/o pandemiche
 - a. Numero di pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* e censite su Pubmed/anno realizzate con finanziamento del PNR inerenti lo specifico impatto
 - b. Numero di brevetti sviluppati
 7. Trial clinici per la verifica della efficacia e tollerabilità di vaccini per la prevenzione e di molecole per la cura della infezione da SARS-CoV-2 e da altri patogeni
 - a. Numero di trial clinici pianificati, autorizzati da AIFA e conclusi nell'ambito di specifico finanziamento del PNR
 8. L'efficacia dell'utilizzo del plasma e dei suoi derivati (immunoglobuline iperimmuni) nella terapia dell'infezione da SARS-CoV-2 e da altri patogeni sarà verificata e validata
 - a. Validazione o rigetto ufficiale della ipotesi di efficacia e sicurezza della strategia di impiego del plasma o dei suoi derivati nella terapia dell'infezione da SARS-CoV-2 e da altri patogeni.
 9. Lo spettro delle sequele a lungo termine della infezione da SARS-CoV-2 e del suo impatto sanitario sui bisogni di cura
 - a. Numero di pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* e censite su Pubmed/anno realizzate con finanziamento del PNR inerenti lo specifico impatto
 - b. Definizione di protocolli di monitoraggio delle sequele della infezione da SARS-CoV-2 nel medio e lungo termine.

Articolazione 3. Implementazione dei sistemi di diagnosi, terapia e follow-up per le malattie non trasmissibili e/o legate all'invecchiamento

Come anche riconosciuto nel “documento di orientamento verso il primo Piano Strategico per HE”, le malattie non trasmissibili (Non-Communicable Diseases, NCDs) causano un enorme numero di decessi prematuri e rappresentano una grave minaccia per la salute, la società e l'economia dell'Unione Europea, coprendo fino all'80% dei costi sanitari. Una migliore gestione di queste malattie è quindi fortemente necessaria e potrà essere ottenuta solo attraverso lo sviluppo e l'integrazione di nuovi approcci diagnostici e terapeutici, approcci medici personalizzati, soluzioni digitali e di altro tipo incentrate sulla salute e l'assistenza.

Nell'ultimo secolo le società occidentali hanno ottenuto risultati particolarmente rilevanti per quanto concerne l'aumento della sopravvivenza media e dell'aspettativa di vita. A questo scenario si associa però un'aumentata incidenza di patologie cronico-degenerative su base infiammatoria, quali malattie cardiovascolari e neurodegenerative, diabete, sovrappeso e obesità, tumori, malattie autoimmunitarie. Secondo l'OMS, le patologie sopra menzionate, definite come NCDs, determinano l'exitus di circa 41 milioni di persone ogni anno, pari al 71% di tutti i decessi a



livello globale ed all'86% dei decessi in Europa. Nonostante queste malattie siano spesso associate anche all'invecchiamento, la maggior parte dei decessi attribuiti alle NCDs si verificano in soggetti con età compresa tra i 30 e i 69 anni. L'implementazione dei sistemi di diagnosi, terapia e follow-up delle NCDs, rappresenta quindi una nuova sfida che la sanità dovrà affrontare per raggiungere uno degli obiettivi dell'OMS che mira a ridurre di un terzo la mortalità precoce dovuta a NCDs entro il 2025. Il contesto nel quale la ricerca si troverà a lavorare, tuttavia, è in continua evoluzione. In particolare, la gestione delle NCDs difficilmente potrà procedere a singoli compartimenti. Il prototipo del paziente che il clinico oggi si trova ad affrontare è affetto da più patologie concomitanti con la necessità di gestire diversi approcci terapeutici.

In questo contesto, la ricerca biomedica del Paese si troverà ad affrontare nuove sfide finalizzate a consolidare, raffinare e rendere sostenibili obiettivi e traguardi, prima impensabili, legati agli avanzamenti tecnologici più recenti, quali: la terapia genica mirata alla sostituzione di geni malfunzionanti o mancanti; la medicina di precisione basata sulle nanotecnologie e su farmaci biologici ad alta specificità per bersagli cellulari e molecolari; la necessità di velocizzare e ridurre i costi della messa in commercio di nuove medicine; la diagnostica per immagini e molecolare in grado di predire insorgenza di patologie con largo anticipo. Queste sfide potranno essere vinte solo se affrontate con un approccio trasversale ed interdisciplinare condiviso, fin dall'inizio, da tutti i portatori di interesse pubblici e privati (pazienti, accademia, EPR, biotech e industria), e che integri fra di loro tutte le scienze coinvolte (biologia molecolare, farmacologia, nutraceutica, ingegneria e nanotecnologie, bio-sensoristica e bio-elettronica, analisi dei big data e bioinformatica, l'e-Health, robotica e ICT applicato alla salute). Un approccio multidisciplinare riguarda ad esempio la medicina di precisione. Esiste già la capacità tecnica di perseguire un nuovo tipo di salute pubblica di "precisione", tuttavia, i sistemi sanitari sono stati lenti nell'adottare nuove tecnologie. Di fronte a questi sviluppi, i responsabili delle politiche di sanità pubblica devono discernere i modi più efficaci per sfruttare al meglio le nuove tecnologie. La connettività 5G consentirà di raccogliere quantità sempre maggiori di dati e sfruttare l'Internet of Things (IoT) su scala più ampia. Insieme al cloud, queste tecnologie favoriscono la transizione a servizi di cura e monitoraggio remoti, oltre a terapie più proattive con prescrizioni personalizzate. Lo sviluppo di piattaforme sanitarie in grado di raccogliere i dati personali e consentirne l'analisi mediante IA, migliorerà l'approccio terapeutico ed il "decision making". L'analisi dei big data rappresenta un importante strumento per l'implementazione del sistema salute, garantendo una investigazione su grande scala finalizzata a promuovere la salute e la prevenzione delle NCDs. Le conoscenze accumulate consentiranno di generare nuove ipotesi che dovranno essere validate. La ricerca traslazionale, in questo campo, ha un ruolo fondamentale sia per quanto riguarda la validazione delle ipotesi generate che nell'individuare nuovi possibili molecole e/o fattori da traslare nella pratica clinica. Tuttavia, l'investigazione su modelli animali classici e sistemi cellulari in vitro necessita di essere implementata al fine di poter riprodurre nel modo più fedelmente possibile i sistemi complessi delle NCDs e aderire all'obiettivo delle 3R. In generale, l'obiettivo degli anni avvenire sarà quello di ampliare l'investigazione fisiopatologica utilizzando nuovi approcci come l'analisi del microbiota, gli omics, l'editing del genoma, la transdifferenziazione o la riprogrammazione in vivo, la bioprinting 3D, gli organoidi e l'utilizzo di modelli animali complessi in modo da riprodurre fedelmente la fisiopatologia umana, consentendo di delineare i meccanismi molecolari che sono alla base della patologia e creando i presupposti per poter intervenire in modo selettivo ed efficace. Il binomio alimenti-salute ha conquistato una vasta area delle scienze di base negli ultimi anni, grazie soprattutto alle proprietà benefiche che questi esercitano sul sistema cardiovascolare, soprattutto in termini di prevenzione. L'obiettivo da perseguire negli anni a venire sarà quello di identificare e caratterizzare nuove molecole bioattive "funzionali" che consentano lo sviluppo e l'implementazione di nuove strategie preventive per le NCDs.

Obiettivi

Indagare la fisiopatogenesi delle NCDs su base infiammatoria e cronico-degenerativa (malattie cardiovascolari, oncologiche, respiratorie, neuroinfiammatorie, autoimmunitarie, endocrino-metaboliche, diabete, obesità, gastro-intestinali, renali ecc.)

Nonostante i numerosi progressi scientifici nell'identificazione e caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base dell'insorgenza delle NCDs, queste ultime continuano a rappresentare la prima causa di morte in Italia ed in



Europa, seguite dalle patologie neoplastiche e neurologiche rappresentando una vera e propria epidemia invisibile. Da qui nasce la necessità di dover implementare le conoscenze fisiopatologiche delle NCDs identificando i meccanismi molecolari che sono alla base, consentendo di poter intervenire tempestivamente e selettivamente sulla patologia in modo da poterne rallentare o bloccare il decorso.

Promuovere la Medicina di Precisione

Negli ultimi anni la medicina si sta discostando sempre di più dai protocolli utilizzati in passato. L'approccio impersonale e la tendenza a identificare il paziente semplicemente con la sua patologia stanno lasciando spazio a nuove pratiche, non solo più umane, ma anche più efficaci. La medicina di precisione rappresenta una delle metodologie più all'avanguardia in questo ambito, riconoscendo a ogni paziente la propria unicità. Purtroppo, però, sebbene il concetto di Medicina di Precisione si sia già diffuso più 20 anni fa, la sua applicazione, ad oggi, è ancora limitata. Utilizzare un approccio multidisciplinare che sia in grado di integrare fra loro tutte le scienze coinvolte (biologia molecolare, farmacologia, nutraceutica, ingegneria e nanotecnologie, bio-sensoristica e bio-elettronica) e la velocizzazione e riduzione dei costi della messa in commercio di nuove medicine consentirebbe lo sviluppo e l'applicazione più rapida della Medicina di Precisione ad ampio spettro.

Sviluppare nuovi marcatori per la diagnosi e come targets di terapia per le malattie legate all'invecchiamento

Il progressivo incremento della popolazione anziana, conseguente al significativo aumento della vita media, ha avuto ed ha notevoli impatti sia sul sistema sanitario che sul sistema di welfare del Paese ma anche sul quadro epidemiologico. L'European House ha stimato che nei prossimi anni ci sarà aumento della popolazione anziana e che richiede un ulteriore aumento della spesa sanitaria. Porre, quindi, in primo piano l'esigenza di assicurare un invecchiamento di successo, incidendo preventivamente ed ottimizzando gli strumenti diagnostici e terapeutici contribuirà notevolmente alla riduzione e al controllo delle principali patologie croniche legate all'invecchiamento. Sfruttando il sequenziamento del genoma umano e l'applicazione delle moderne tecnologie di biologia molecolare si potranno comprendere nuovi meccanismi molecolari relativi all'invecchiamento e si potranno identificare nuovi biomarcatori che consentano lo sviluppo di approcci diagnostici e strategie terapeutiche innovative che condurranno a una nuova era nel trattamento medico dell'invecchiamento.

Sviluppare modelli predittivi per lo studio dei sistemi complessi (analisi computazionali delle NCDs)

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un incremento esponenziale dell'interesse della medicina nell'utilizzo di approcci di scienza dei sistemi come la "agent-based modeling" (ABM) per indagare e comprendere complessi problemi di salute pubblica che non era possibile comprendere semplicemente individuando i singoli elementi del sistema, poiché tali sistemi non possono essere ridotti nelle loro singole parti a causa delle interazioni tra le parti. Lo studio delle NCDs rappresenta il prototipo di un sistema complesso. Le NCDs, infatti, sono causate da fattori influenzati non solo dai comportamenti individuali ma anche dall'interazione con l'ambiente fisico, sociale ed economico. È, quindi, di fondamentale importanza sviluppare nuovi modelli predittivi di incidenza delle NCDs superando il vecchio modello tradizionale riduzionista o topdown di linearità, normalità, omogeneità e indipendenza tra gli individui e nel tempo, che rappresentano un sistema a livello singolo. Bensì, è necessario sviluppare e utilizzare sistemi non lineari, non normali, che coinvolgano attori o agenti eterogenei che interagiscono a diversi livelli con possibilità di circuiti di feedback dinamici, utilizzando quindi un approccio bottom-up al fine di garantire lo sviluppo di modelli predittivi applicabili alla caratterizzazione ed analisi delle NCDs.

Sviluppare sistemi analitici per Omics e big-data

Attraversando le generazioni "omiche", si riguarda l'orizzonte clinico costituito dalla Medicina. L'obiettivo di trattare e prevenire le NCDs si è basato, per un lungo periodo, sulla variabilità individuale dei geni, ambiente e stili di vita (personalizzazione) e sulla comprensione molecolare delle malattie, utilizzando strumenti come i database biologici genomici e post-genomici, metodi di caratterizzazione come le scienze "omiche", la bioinformatica e l'IA. Questo tipo di approccio ha fatto sì che le scienze mediche e la biologia, divenute oggi "data intensive" raccogliendo



un grande numero di dati disponibili strutturati e non, i cosiddetti “*big data*”. La classica “bioinformatica”, intesa come campo interdisciplinare in grado di integrare dati biologici molecolari, infra-molecolari e sopramolecolari, combinando statistica, matematica, ingegneria informatica e scienza dei computer, progressivamente non appare più sufficiente per l’integrazione di enormi quantità di dati, di livelli biologici complessi e di numerosissime possibilità di scelta (*big data*) che possano essere utilizzate in campo medico. Sviluppare quindi nuovi sistemi evoluti di IA in grado di analizzare una mole di dati sempre maggiore rappresenta un obiettivo essenziale per lo sviluppo della medicina di diagnostica, preventiva e di precisione.

Identificare nuovi biomarcatori per la diagnosi precoce delle NCDs e del danno d’organo o per la loro classificazione includendo una prospettiva di genere

Uno dei principali obiettivi della ricerca medica è da sempre quello di poter individuare biomarcatori per le NCDs, che siano facilmente dosabili ed utilizzabili come marcatori diagnostici, prognostici e predittivi. Sebbene biomarcatori proteici o basati sul genoma si sono dimostrati utilizzabili e clinicamente utili in una varietà di condizioni cliniche consentendo una prescrizione medica e una diagnosi precoce più centrata sul paziente, una parte significativa degli studi clinici basati sui biomarcatori identificati sono risultati inconcludenti o non replicabili. È quindi imperativo individuare nuovi biomarcatori di diagnosi precoce delle NCDs sfruttando appieno gli enormi passi in avanti della ricerca biomedica nella caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base delle NCDs e lo sviluppo delle scienze omiche (genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica, lipidomica) offrono opportunità per identificare nuovi biomarcatori per la definizione e la comprensione delle basi molecolari delle NCDs tenendo in considerazione alcune variabili come la differenza di genere.

Identificare dei cluster di patologia e di danno d’organo, loro distribuzione, fattori di rischio e meccanismi eziopatogenetici

L’analisi epidemiologica rappresenta da sempre un punto cruciale per identificare le aree che per condizioni socioeconomiche, abitudini e stili di vita sono maggiormente a rischio di patologia e in particolare di NCDs. Tuttavia, l’aumentata complessità relativa alla globalizzazione e alle migrazioni rendono ancora più complesso il contesto, portando a meccanismi del tutto inesplorati. La conseguenza è quindi la genesi di nuovi cluster di patologia, con caratteristiche eziopatogenetiche, di distribuzione e prevalenza dei fattori di rischio completamente nuovi. Questo obiettivo è realizzabile con lo sviluppo di nuove metodologie di sorveglianza ed analisi, sia per quanto riguarda il rilevamento dei dati che l’analisi dei cluster.

Creare pannelli multi-omics per la diagnosi molecolare, indirizzare scelte terapeutiche, per il follow-up e il monitoraggio della terapia in una prospettiva di Medicina Personalizzata

I recenti progressi nelle tecnologie omiche hanno portato a risultati senza precedenti consentendo di caratterizzare i cambiamenti molecolari che sono alla base dello sviluppo e della progressione di una vasta gamma di malattie umane complesse. La forza di tale approccio è stata identificata nella abilità di poter focalizzare la ricerca, piuttosto che su singole molecole, signaling o cellule di interesse, su sistemi biologici complessi in grande dettaglio e ad una risoluzione senza pari. Tuttavia, tale caratterizzazione in merito alle NCDs risulta ancora ridotta e non traslabile a livello clinico. L’applicazione e lo sviluppo di analisi multi-omiche - che sfruttino appieno le tecnologie in genomica, trascrittomica, epigenomica, proteomica, metabolomica - rappresentano la chiave per migliorare le scelte terapeutiche, il follow-up ed il monitoraggio dei pazienti con NCDs facendo avanzare la medicina personalizzata in campo clinico.

Utilizzare sistemi di monitoraggio remoto per la gestione dei pazienti e la riabilitazione adattata e per il monitoraggio dell’aderenza diagnostico-terapeutica

La continua evoluzione delle tecnologie e soprattutto la drastica riduzione del “divario digitale” tra chi ha accesso effettivo alle tecnologie dell’informazione e chi ne è escluso, in modo parziale o totale, ha fatto iniziare un trend virtuoso di diffusione delle nuove tecnologie per il monitoraggio remoto dei pazienti fragili, in particolare quelli residenti in aree rurali e sottoposti a piani terapeutici di lunga durata e nei follow-up di malattie croniche e a grande



diffusione attraverso quella che viene definita “telemedicina”. La tecnologia attuale consente di monitorare una molteplicità di parametri, anche in modalità non assistita, con bassi costi ed alta efficienza consentendo, a regime, di ridurre il fabbisogno di risorse che possono essere, quindi, dirottate in altri settori strategici. La semplicità di utilizzo e la non invasività delle nuove tecnologie, se unita alla semplicità dei software, potrà consentire una diffusione dei sistemi anche in quella parte di popolazione meno avvezzata all’uso dei dispositivi elettronici (anziani), permettendo anche di ridurre una delle maggiori criticità assistenziali, realizzando anche un effetto volano per tutto l’indotto delle tecnologie coinvolte. La ricerca ha dimostrato che i parametri monitorabili possono essere configurati in base alle specifiche esigenze assistenziali e alla particolare patologia e il sistema può ridurre notevolmente l’incidenza degli incidenti domestici. L’utilizzo di questo tipo di tecnologie consente lo sviluppo di una serie di attività di monitoraggio domiciliare direttamente a casa del paziente che non solo si traduce in una migliore “sensazione” del cittadino che si sente più seguito dal SSN ma può ridurre drasticamente gli accessi alle strutture ospedaliere. È in letteratura infatti che una gran parte degli accessi non necessari alle strutture di emergenza ospedaliera sono dovuti a meccanismi psicologici dei pazienti che si sentono trascurati dai medici o dai parenti, soffre di ansia dovuta a precedenti incidenti o semplicemente ha necessità di sentirsi “curato”.

Creare Banche di tessuti e fluidi biologici corredate di dati clinici di pazienti affetti da NCDs

Le NCDs sono spesso determinate dall’esposizione di fattori di rischio comuni, sia esogeni che endogeni. Un prerequisito essenziale per identificare i fattori causali, inclusi i fattori biologici, genetici e ambientali nelle diverse NCDs, è creare delle coorti ben caratterizzate con biobanche associate, da confrontare con coorti di controllo. Dati e campioni biologici raccolti prospetticamente da soggetti di varie età, gruppi sociodemografici e culturali, sia sani che affetti da uno o più NCDs, sono essenziali per esplorare i meccanismi biologici e le suscettibilità che collegano diverse esposizioni ambientali e di stile di vita, comorbidità, nonché per identificare i meccanismi cellulari di senescenza e invecchiamento. Attualmente si può osservare un cambiamento di paradigma nelle attività di ricerca, passando da indagini mirate sull’effetto di un singolo fattore di rischio ad una valutazione più completa dei modelli di rischio e ad un approccio più ampio al fenomeno. Sebbene debbano essere risolte importanti sfide metodologiche e analitiche, i continui sforzi internazionali per stabilire coorti di biobanca su larga scala basate sulla popolazione sono una base critica per far avanzare l’eziologia delle NCDs.

Creare Banche di tessuti animali e di modelli preclinici di malattia

La ricerca preclinica ha un ruolo fondamentale sia nello sviluppo di nuovi target terapeutici che nella valutazione di efficacia e sicurezza delle nuove strategie terapeutiche. Tuttavia, diverse problematiche quali publication bias, cioè la pubblicazione dei soli dati risultati positivi e la sovrastima dell’effetto prodotto da una strategia sperimentale, riducono enormemente la possibilità di traslare in maniera efficace una terapia potenzialmente innovativa dal modello animale all’ambito clinico. Tutto ciò comporta un dispendio di risorse umane ed economiche, con il rischio di replicare dati già risultati negativi in studi precedenti ma non pubblicati. La possibilità di creare banche dati di modelli animali corredate dei dati funzionali e dello specifico disegno sperimentale utilizzato, consentirebbe lo sviluppo di un disegno sperimentale efficace con una riduzione dei costi e del numero di animali, seguendo la regola delle 3R. In tal senso l’identificazione e la validazione di modelli animali con patologie spontanee permetterebbe di ridurre ancora più significativamente l’utilizzo della sperimentazione animale.

Favorire e rendere fruibili metodiche in vivo aderenti alle 3R per la valutazione simultanea di danno multi organo e facilitando accesso alle infrastrutture di ricerca esistenti

In questo contesto può essere utile fare riferimento alle reti nazionali dei centri di sperimentazione preclinica e clinica. Molti centri di ricerca sono troppo piccoli per garantire ai ricercatori la disponibilità di apparecchiature ad alta tecnologia e competenze e disponibilità economiche adeguate a garantirne la funzionalità e tempi certi per iniziare e condurre alla fine al protocollo sperimentale. Il collegamento con reti nazionali ed europee della ricerca e l’implementazione delle reti infrastrutturali già esistenti può fornire un servizio a tutta la comunità dei ricercatori nel campo della salute. Recentemente è stata implementata la rete dei centri organizzati nella rete italiana dell’Infrastruttura di Ricerca europea denominata EuroBioImaging. Una rete di laboratori d’avanguardia nel campo delle bioimmagini che mettono a disposizione dei ricercatori biomedici con semplici meccanismi di accesso tutte le



tecnologie di imaging in due aree: Advanced Light Microscopy (ALM) per ricerca in biologia di base, e BioMedical Imaging (BMI), per ricerca in campo biomedico, fornendo anche l'adeguato training tecnico-specialistico. I centri in questione, strutturati in due Nodi principali (Multi-sited, Multi Modality) dedicati, rispettivamente, all'Imaging Molecolare in vivo e all'Imaging Biologico, aggregando complessivamente una quindicina di centri, operano come "service provider" nei confronti dei ricercatori della comunità biomedica offrendo loro la possibilità di accedere allo stato dell'arte di tutte le principali modalità di imaging. I ricercatori della biomedicina, approntando i loro progetti, sanno di poter utilizzare le strumentazioni, i modelli animali e le sonde per le diverse modalità disponibili presso i centri di EuroBioImaging (con il supporto del personale addetto) e accedere ai "repository" di dati e al loro processamento. È uno strumento importante che consente ai ricercatori di usufruire, per la realizzazione dei loro progetti di ricerca, di grandi Infrastrutture di ricerca con una riduzione del rischio di investimenti della ricerca.

Lo sviluppo di nuove tecniche, in particolare di imaging, per la valutazione della disfunzione multiorgano in presenza di modelli di patologie complesse consente di ridurre in maniera significativa il numero di animali necessari ad uno specifico protocollo sperimentale. Ad oggi l'accesso alle tecniche avanzate è limitato sia per motivi strutturali che per i costi relativi. La creazione di team multidisciplinari, con expertise nei diversi modelli delle NCDs può consentire la valutazione funzionale in maniera trasversale ai gruppi coinvolti.

Valutare le differenze biologiche di genere nella costruzione di modelli pre-clinici o nelle ricerche in silico (cellule, organoidi, animali)

La Medicina di genere si basa sul concetto che le differenze tra uomini e donne in termini di salute siano legate non solo alla loro caratterizzazione biologica e alla funzione riproduttiva, ma anche a fattori ambientali, sociali, culturali e relazionali definiti dal termine "genere". L'OMS definisce il "genere" come il risultato di criteri costruiti su parametri sociali circa il comportamento, le azioni e i ruoli attribuiti ad un sesso e come elemento portante per la promozione della salute. La medicina di genere deve quindi avvalersi di adeguati modelli pre-clinici da sviluppare nei diversi contesti fisiopatologici ed in grado di svelare le principali differenze biologiche tra i sessi, consentendo lo sviluppo di nuovi target terapeutici.

Implementare e validare modelli ex-vivo di sistemi complessi quali organoidi e modelli 3D

I modelli di organoidi in 3D nascono nell'ottica di una riduzione dei modelli animali per lo sviluppo e la valutazione di nuove strategie terapeutiche delle NCDs. L'osservazione che in colture 2D il comportamento delle cellule non è paragonabile a quello in vivo, le colture 3D di organoidi sono emerse come sistemi promettenti per lo studio dello sviluppo dei tessuti e la generazione di nuove terapie. Con le recenti scoperte tecnologiche, i modelli di coltura 3D hanno raggiunto un eccellente livello di approssimazione rispetto alla sperimentazione in vivo. Pertanto, diventa necessario migliorare le condizioni delle colture 3D per far crescere mini organi in vitro e consentire lo studio delle patologie complesse.

Sviluppare progetti di ricerca clinica basati sulla real world evidence e "patient centric" per la verifica dell'efficacia e della costo-efficacia degli interventi

Il trial clinico controllato randomizzato (RCT) è il metodo più affidabile per generare evidenze credibili sull'efficacia degli interventi medici, primi fra tutti i presidi farmaceutici. Tuttavia gli RCT non sono sufficienti per la guida del processo decisionale in quanto intrinsecamente inadatti a cogliere l'impatto delle cure nella pratica clinica corrente. La complessità dei regimi terapeutici, l'eterogeneità demografica e clinica dei pazienti in trattamento, spiegano la distanza tra le evidenze generate nell'ambiente controllato, ma fittizio, tipico degli RCT, e il loro effettivo impatto nel cosiddetto mondo reale. Lo sviluppo di progetti di ricerca di real world evidence (RWE), basati sull'esperienza dei pazienti in termini di cure ricevute ed esiti osservati nel mondo reale, è in grado di produrre evidenze "credibili" sul modo migliore per trattare i pazienti nel futuro. Ma per produrre RWE è necessario disporre di dati dal mondo reale. Pertanto, tenuto in considerazione la complessità dei nuovi farmaci nonché gli elevati costi degli stessi, la RWE, unitamente alla conduzione di una valida ricerca clinica, rappresenta uno dei pilastri fondamentali per una gestione "patient centric" e la verifica dell'efficacia e della costo-efficacia degli interventi.



Sviluppare modelli per la caratterizzazione del ruolo del microbiota intestinale e ruolo nella fisiopatologia delle NCDs

Il ruolo del microbiota intestinale è stato di recente proposto come uno dei meccanismi principali nella fisiopatologia delle NCDs. Altre evidenze suggeriscono che il microbiota disbiotico, in particolare nell'intestino, possa essere trasmesso ad altri individui, alterando a loro volta il loro microbiota. Ciò può contribuire alla diffusione di NCDs, inclusa l'obesità, un fattore di rischio per molte NCDs, nonché eventuali malattie cardiovascolari e infiammatorie intestinali. È anche auspicabile una migliore definizione degli effetti degli alimenti funzionali (probiotici e prebiotici per la modulazione del microbiota).

Sviluppare modelli animali basati su organ-interaction e comorbidità

Patologie complesse quali l'ipertensione, lo scompenso cardiaco o il diabete sviluppa nel corso del un danno multiorgano, rendendo più complessa la gestione terapeutica nonché determinando un peggioramento della prognosi del paziente. La necessità di sviluppare nuove strategie sia dal punto di vista preventivo che terapeutico, impone lo sviluppo di modelli complessi dove vengono combinati contemporaneamente più condizioni fisiopatologiche anche attraverso la collaborazione tra gruppi di ricerca e laboratori di discipline diverse. Un esempio è la organ interaction tra cuore e rene che si verifica nel corso di diabete mellito, ipertensione e scompenso cardiaco cronico ed i cui meccanismi molecolari non sono ancora delucidati. L'identificazione e la validazione di modelli animali con patologie spontanee permetterebbe di meglio studiare tali interazioni complesse senza la necessità di indurre patologie negli animali.

Caratterizzare nuovi bersagli molecolari per lo sviluppo di farmaci mirati nelle NCDs

Negli ultimi anni, grazie all'aumento delle conoscenze relative alle alterazioni molecolari associate a diverse NCDs (cancro, malattie cardiovascolari, etc.), sono stati sviluppati approcci terapeutici innovativi che hanno previsto lo sviluppo farmaci mirati a singoli bersagli molecolari³⁵. Tali farmaci si sono rivelati spesso molto specifici e poco tossici rispetto ai trattamenti convenzionali. Sulla base dei risultati incoraggianti ottenuti e nell'ottica dello sviluppo di una medicina personalizzata, è necessario un ulteriore sforzo della comunità scientifica in questa direzione. Nuovi bersagli terapeutici che tengano conto delle caratteristiche molecolari della patologia del singolo paziente, devono essere identificati e caratterizzati al fine di utilizzare le informazioni ottenute per generare farmaci innovativi (piccole molecole o anticorpi) con applicazioni nelle terapie personalizzate. Lo studio degli effetti di alimentazione ed esercizio fisico a livello bio-molecolare potrà contribuire alla identificazione dei nuovi target terapeutici.

Sviluppare nuove sonde diagnostiche per tecniche di Imaging molecolare

L'Imaging molecolare è una tecnica diagnostica innovativa che ha come obiettivo primario la caratterizzazione a livello cellulare e molecolare di processi fisiopatologici "in vivo". In contrasto con il classico Imaging diagnostico, l'Imaging molecolare permette di visualizzare le anomalie molecolari che sono alla base dell'insorgenza di una malattia, piuttosto che le alterazioni morfologico-strutturali che ne rappresentano il risultato macroscopico finale^{36,37}. Per aumentare al massimo le potenzialità applicative di questa tecnica sarà fondamentale lo sviluppo di sonde molecolari innovative. Questo potrà essere ottenuto attraverso l'identificazione e la caratterizzazione funzionale/strutturale di nuovi e specifici marcatori molecolari associati all'insorgenza di una determinata malattia e la messa a punto di nuove metodologie sintetiche che permettano di coniugare molecole responsabili del riconoscimento del bersaglio molecolare con quelle responsabili della generazione di un segnale rilevato esternamente (ad es. complessi metallici contenenti Gadolinio o Ferro per l'MRI, composti contenenti l'isotopo 18 del Fluoro per la PET, composti fluorescenti per l'imaging ottico).

³⁵ Tsimberidou AM. Targeted therapy in cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76:1113-32.

³⁶ Anderson CJ, Lewis JS. Current status and future challenges for molecular imaging. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2017;375(2107):20170023.

³⁷ Long N, Wong W-T. *The Chemistry of Molecular Imaging*. New York, NY: John Wiley & Sons, 2015.



Identificare e caratterizzare nuovi functional food e molecole bioattive per implementare le strategie preventive delle NCDs

Sebbene il ruolo salutistico e medicamentoso degli alimenti sia ormai noto da tempo, ad oggi non si conoscono ancora le principali molecole bioattive che esplicano un ruolo benefico tale da poterli considerare come alimenti funzionali. La ricerca e l'avanzamento tecnologico dell'ultimo decennio hanno notevolmente implementato la possibilità di isolare ed identificare le molecole contenute negli alimenti, rafforzando sempre di più il binomio alimenti-salute in chiave nutraceutico-salutistico. Identificare nuove molecole provenienti dagli alimenti in grado di esplicare effetti benefici sistemici caratterizzandone i meccanismi molecolari alla base dell'azione positiva rappresenta un obiettivo di primaria importanza per la salute, che consentirebbe di ampliare notevolmente l'armamentario a nostra disposizione per attuare una strategia preventiva mirata a contenere l'insorgenza e la progressione delle NCDs, nonché eventuali malattie cardiovascolari e infiammatorie intestinali.

Impatti

1. Fisiopatogenesi delle NCDs su base infiammatoria e cronico-degenerativa (malattie cardiovascolari, oncologiche, respiratorie, neuroinfiammatorie, autoimmunitarie, endocrino-metaboliche, diabete, obesità, gastro-intestinali, renali, etc.);
2. Promozione della Medicina di Precisione;
3. Nuovi marcatori per la diagnosi e come targets di terapia per le malattie legate all'invecchiamento;
4. Modelli predittivi per lo studio dei sistemi complessi (analisi computazionali delle NCDs);
5. Sistemi analitici per Omics e big-data;
6. Nuovi biomarcatori per la diagnosi precoce delle NCDs e del danno d'organo o per la loro classificazione includendo una prospettiva di genere;
7. Cluster di patologia e di danno d'organo, loro distribuzione, fattori di rischio e meccanismi eziopatogenetici;
8. Pannelli multi-omics per la diagnosi molecolare, indirizzare scelte terapeutiche, per il follow-up e il monitoraggio della terapia in una prospettiva di Medicina Personalizzata;
9. Sistemi di monitoraggio remoto per la gestione e la riabilitazione adattata e per l'aderenza diagnostico-terapeutica;
10. Sviluppo di Banche di tessuti e fluidi biologici corredate di dati clinici di pazienti affetti da NCDs;
11. Sviluppo di Banche di tessuti animali e di modelli preclinici di malattia;
12. Metodiche in vivo aderenti alle 3R per la valutazione simultanea di danno multi organo e facilitando accesso alle infrastrutture di ricerca esistenti;
13. Differenze biologiche di genere nella costruzione di modelli pre-clinici o nelle ricerche in silico (cellule, organoidi, animali);
14. Modelli ex-vivo di sistemi complessi quali organoidi e modelli 3D;
15. Progetti di ricerca clinica basati sulla real world evidence e "patient centric" per la verifica dell'efficacia e della costo-efficacia degli interventi;
16. Modelli per la caratterizzazione del ruolo del microbioma intestinale e ruolo nella fisiopatologia delle NCDs;
17. Modelli animali basati sul cross-talk interaction con comorbidità ivi compresi i modelli animali spontanei;
18. Nuovi bersagli molecolari per lo sviluppo di farmaci mirati nelle NCDs;
19. Nuove sonde molecolari per tecniche diagnostiche;
20. Nuovi functional food e molecole bioattive sul microbiota intestinale e per implementare le strategie preventive delle NCDs.

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

1. L'obiettivo di implementare lo stato della conoscenza della fisiopatogenesi delle NCDs, promuovendo l'applicazione e l'implementazione della medicina di precisione e l'individuazione di nuovi marcatori di diagnosi e target delle NCDs nonchè di identificare nuove molecole bioattive contenute negli alimenti si integra con l'ambito Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche.



2. L'obiettivo di sviluppare nuovi modelli predittivi per lo studio dei sistemi complessi delle NCDs e nuovi sistemi analitici basati sulla comprensione multi-omica delle NCDs con l'ausilio dei big-data si integra con gli ambiti di Informatica, Transizione Digitale e Intelligenza artificiale.
3. L'applicazione dei principi base della ricerca traslazionale in vivo, lo sviluppo di nuovi sistemi complessi quali organoidi e modelli 3D si integrano con l'ambito Bioinformatica e biologia sintetica.

Key Performance Indicators

1. Migliorare la conoscenza dei meccanismi molecolari che sottende allo sviluppo delle NCDs e/o legate all'invecchiamento per l'implementazione diagnostica e terapeutica;
2. Significativa implementazione dei sistemi di screening e monitoraggio delle NCDs;
3. Riduzione di un terzo della mortalità precoce dovuta alle NCDs;
4. Creazione di banche dati che oltre ai parametri clinici ed allo storage tissutale, integrino informazioni su marcatori multi-omici che contribuiscano a migliorare il rilevamento ed il monitoraggio delle NCDs;
5. Sviluppo di nuove piattaforme sanitarie in grado di integrare i dati personali all'IA, migliorando l'approccio terapeutico ed il "decision making";
6. Sviluppare sistemi complessi in grado di contribuire, mediante utilizzo di sistemi in-vivo ed in-vitro, alla valutazione simultanea di danno multi organo dovuti alle NCDs.

N.B. Nella valutazione di questi indicatori, laddove possibile, verranno considerati numero e qualità delle pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* e censite su Pubmed e/o numero di brevetti per anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-2027.

Articolazione 4. Neuroscienze e salute mentale

Neuroscienze aspetti generali: epidemiologia e patogenesi

Mitigare l'impatto della salute mentale sul benessere della popolazione rappresenta un problema tutt'ora non risolto come sottolineato dall'OMS (piano 2013-2020). Le malattie mentali non solo provocano disabilità e disagio sociale, ma peggiorano l'andamento di altre condizioni cliniche, in quanto associate a stili di vita nocivi alla salute, riducono l'aderenza alle cure e più in generale la presa in carico della propria vita con un evidente impatto sulla salute e sul benessere delle persone. I costi della gestione dei pazienti con malattia psichiatrica sono estremamente elevati. Un rapporto del Ministero della Salute riporta che il costo medio annuo dell'assistenza psichiatrica, sia territoriale che ospedaliera, per residente è di € 75,5 calcolato dividendo il costo complessivo per la popolazione adulta residente nel 2016³⁸. Inoltre, la spesa lorda complessiva per la farmaceutica territoriale è € 338 milioni per gli Antidepressivi, € 68 milioni per gli Antipsicotici e € 3,7 milioni per il Litio. A ciò si aggiunge la spesa per acquisti diretti da parte delle strutture pubbliche di € 1,5 milioni per gli Antidepressivi e di € 114 milioni per gli Antipsicotici. Il rapporto OSMED 2018 dell'AIFA indica gli antidepressivi e in particolare gli SSRI tra i farmaci più utilizzati per i disturbi del SNC. I farmaci attivi sul SNC erogati in regime di assistenza convenzionata rappresentano la quarta voce di spesa per farmaci e tra questi al primo posto per consumo si trovano gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), con € 3,3 di spesa pro capite³⁹. A fronte degli elevati costi il numero di pazienti che non rispondono o rispondono in modo parziale è il 40% per la depressione maggiore e il 70% nei pazienti con diagnosi di schizofrenia^{40,41}. Nonostante il progresso delle conoscenze di neurobiologia, immunologia, diagnostica e farmacologia esistono tuttora incertezze

³⁸ Rapporto Salute Mentale, 2016.

³⁹ Rapporto OSMED AIFA sull'uso dei farmaci in Italia. AIFA, 2018.

⁴⁰ El-Hage W, Leman S, Camus V, Belzung C. Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol* 2013;4:146.

⁴¹ Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:63-76.



sulla classificazione e per le condizioni cliniche maggiormente studiate, la risposta al trattamento è limitata così come le conoscenze sui fattori di rischio e potenziali interventi preventivi. Le malattie mentali e il loro trattamento, incluso i disturbi dello sviluppo, sono legate infatti a fattori di rischio biologici genetici e non e ambientali la cui interazione non è ancora del tutto compresa^{42,43}. Tra questi ultimi lo stress cronico, gli stili di vita legati all'urbanizzazione, il disagio culturale e l'isolamento sociale (come sembra emergere dalle ricerche in corso durante l'emergenza COVID-19)^{44,45}.

Le malattie neurologiche hanno un'incidenza del 7.5% l'anno e una prevalenza del 30% senza considerare cefalea e demenze. La Sclerosi multipla, la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica, le malattie da prioni, le epilessie, le malattie cerebrovascolari ed i traumi hanno un notevole impatto sulla salute pubblica in termini di persone colpite, disabilità, complessità di gestione della malattia e necessità di cure. Le cause e i meccanismi alla base della degenerazione delle cellule nervose sono complessi e le possibilità di prevenzione e cura sono ancora inadeguate. Inoltre, disabilità croniche, malattie trasmissibili e NCDs (disturbi cerebrovascolari, malattie neurodegenerative, sclerosi multipla, infarto del miocardio, diabete, etc.) sembrano essere associate ad una maggior frequenza di disturbi psichiatrici, particolarmente disturbi dell'umore, con fattori di rischio, meccanismi biologici e neuro-anatomici, rapporto causa effetto tutt'ora poco compresi che meritano un approfondimento^{46,47,48,49}.

Emerge, quindi, che la salute mentale in senso lato presenta ancora diverse necessità di intervento. Ci si trova quindi di fronte ad un settore della salute dove esiste un forte bisogno di conoscenze cliniche, neurobiologiche, neuro fisiologiche e neuropsicologiche per sviluppare strategie di prevenzione, inquadramento diagnostico e terapeutico quindi miglioramento del quadro clinico. Per quanto riguarda lo sviluppo di interventi terapeutici un limite è dato dalla difficoltà di stratificare i pazienti con maggior probabilità di risposta a un determinato intervento che superi i complessi e mal definiti quadri sindromici degli stessi. Le azioni previste riguardano soprattutto l'aumento delle conoscenze neurobiologiche, i legami tra periferia-SNC, l'impatto del sistema immunitario e del microbiota sulla funzionalità cerebrale anche durante lo sviluppo includendo le differenze di genere tra i determinanti principali. Le conoscenze sono finalizzate ad una migliore definizione delle alterazioni molecolari e funzionali e neuro anatomiche, ai fattori di fattori di rischio legati a insorgenza, evoluzione e resistenza alla terapia, a una miglior comprensione e classificazione della eterogeneità dei cluster sintomatologici, delle loro interazioni, della comorbidità. Fondamentali sono, quindi, gli studi per l'identificazione di nuovi target o strategie diagnostiche/terapeutiche o prognostiche

⁴² Uher R. Gene–environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry* 2014;5:48.

⁴³ Smoller JW. The Genetics of Stress-Related Disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:297-319.

⁴⁴ Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:374-83.

⁴⁵ Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, Ballard C, Christensen E, Cohen Silver R, Everall I, Ford T, John A, Kabir T, King K, Madan I, Michie S, Przybylski AK, Shafran R, Sweeney A, Worthman CM, Yardley L, Cowan K, Cope C, Hotopf M, Bullmore E. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry* 2020;7:547-60.

⁴⁶ Katon WJ, Von Korff M, EHB Lin, Simon G, Ludman E, Russo J, Ciechanowski P, Walker E, Bushet T. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1042-9.

⁴⁷ Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L, American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1350-69.

⁴⁸ Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, Metzger LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003;61:1524-7.

⁴⁹ Yuan N, Chen Y, Xia Y, Dai J, Liu C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry* 2019;9:233-43.



utilizzando anche metodologie di imaging, IA e big data, favoriti dalla costruzione di coorti di pazienti di numerosità adeguata e quindi reti di ricerca. Gli effetti delle azioni intraprese devono portare a indicatori di efficacia relativi ad una maggiore disponibilità di cure, alla riduzione dei pazienti non responder alle terapie e ad una più corretta classificazione diagnostica anche in presenza di comorbidità.

Per lo studio dell'encefalo, l'imaging strutturale (MRI ad alta definizione) o tratto grafico (MRI con tensore di diffusione o DTI) o funzionale (functional MRI, fMRI o resting state MRI, sMRI, imaging ottico, encefalografia elettrica o magnetica) permettono di mappare i circuiti coinvolti a riposo (come la default network) o che si attivano durante l'esecuzione di specifiche funzioni cerebrali e di studiarne le connessioni in vivo sia a livello clinico che preclinico (connettoma funzionale). Lo sviluppo di radiofarmaci per la misurazione del misfolding proteico, dell'infiammazione o della plasticità neuronale permettono di studiare la neurochimica cerebrale con metodo non invasivo. La presenza di macchine ibride o tecniche di sovrapposizioni delle immagini ottenute con diverse metodiche ha cambiato lo scenario della diagnostica per immagini delle patologie del SNC. Questi nuovi approcci stanno rivoluzionando la comprensione della fisiopatologia e dell'evoluzione di malattie come la demenza di Alzheimer e la malattia di Parkinson o sclerosi multipla, ed appaiono promettenti sia per la diagnosi precoce, indispensabile per l'implementazione ed il monitoraggio di nuove realtà terapeutiche, che per la stratificazione dei pazienti. Allo stesso tempo l'uso di radiofarmaci noti o derivanti dai più recenti studi molecolari e gli studi combinati PET, MRI associati a marcatori clinici periferici, rappresentano uno strumento fondamentale per lo studio delle malattie psichiatriche anche in relazione ad una loro classificazione. Appare chiara la necessità di disporre nelle neuroscienze di moli di dati enormi, possibile grazie alle tecnologie diagnostiche e al sempre maggiore (ancorché insufficiente) informatizzazione della società e della sanità in particolare, ha stimolato l'applicazione di tecniche di IA, che riescono a gestire in maniera produttiva la notevole eterogeneità del materiale raccolto.

Obiettivi

Identificare i circuiti neuronali e i fattori molecolari e cellulari coinvolti nel funzionamento normale e patologico del SNC e dei fattori di rischio biologici o ambientali legati a insorgenza e progressione delle malattie neurologiche e psichiatriche

Le azioni riguardano l'aumento delle conoscenze sulla neurobiologia, in particolare le interazioni tra le componenti cellulari, su localizzazione e funzionamento dei circuiti cerebrali e loro interazione con specifici correlati cognitivi e comportamentali; l'interazione tra SNC e periferia con particolare riguardo al sistema immunitario anche durante lo sviluppo includendo le differenze di genere tra i determinanti principali sia a livello clinico che preclinico e il relativo impatto di fattori genetici, epigenetici, ambientali, inclusa la nutrizione, sul loro funzionamento prevedendo il coinvolgimento di figure diverse incluse le associazioni di pazienti. In questo contesto il ruolo del sistema immunitario nella patogenesi delle malattie neurologiche e psichiatriche sembra rivestire un ruolo preponderante. Basti pensare al suo coinvolgimento non solo nella sclerosi multipla, nella malattia di Parkinson e nell'Alzheimer, ma anche nei traumi, nei disturbi cerebrovascolari e nelle malattie psichiatriche. Tali azioni sono finalizzate a una miglior comprensione del funzionamento normale e patologico del SNC, alla classificazione dei cluster sintomatologici, ai meccanismi alla base delle comorbidità psichiatrica con NCDs o infettive e ai meccanismi di resilienza verso eventi traumatici personali o collettivi (vedi pandemia COVID-19). Gli studi a livello clinico e preclinico sono la base per identificare nuovi target o strategie diagnostiche e terapeutiche farmacologiche, nutraceutiche, psicologiche, riabilitative e chirurgiche incluso la stimolazione di meccanismi di neuroriparazione endogena. Le metodiche avanzate di RM, funzionale e strutturale, hanno fornito numerosi elementi volti a chiarire i processi fisiopatogenetici sottesi alle patologie neurologiche e, con approcci analitici all'avanguardia, hanno anche permesso di individuare potenziali biomarker precoci di malattia e di progressione clinica. Ciò permette di ipotizzare l'applicazione di tali metodiche anche in fase presintomatica, supportate da altri indici clinici, paraclinici e genetici, al fine di stratificare il rischio di sviluppo di malattie neurodegenerative nel tempo.



Sviluppare nuove metodologie per l'identificazione di markers molecolari per diagnosi, follow-up e terapia

Sviluppo, applicazione e validazione di metodologie molecolari da applicare sia a livello clinico che preclinico (proteomica, genomica, metabolomica, analisi single cell) utilizzando anche modelli di system biology; sviluppo e applicazione di nuovi radiofarmaci per l'imaging molecolare o cellulare in vivo o di tecniche di imaging funzionale o strutturale per l'identificazione di nuovi target terapeutici o nuovi approcci diagnostici per diagnosi e follow-up di terapia o da utilizzare durante l'iter di sviluppo delle terapie stesse siano essere farmacologiche, psicologiche, chirurgiche o riabilitative. Lo sviluppo di nuovi traccianti per l'imaging molecolare delle patologie neurodegenerative (imaging dell'amiloide e del tau o la neuro infiammazione), insieme alla recente introduzione in ambito clinico di nuovi sistemi ibridi di imaging avanzato (apparecchiature PET/RM) sta cambiando lo scenario della diagnostica per immagini delle patologie neurodegenerative. Questi nuovi approcci stanno rivoluzionando la comprensione della fisiopatologia e dell'evoluzione di malattie come Alzheimer e Parkinson e sono particolarmente promettenti sia per la diagnosi precoce, indispensabile per l'implementazione ed il monitoraggio dei nuovi approcci terapeutici che si stanno imponendo nel settore delle patologie neurodegenerative, che per la stratificazione dei pazienti, indispensabile per l'introduzione di approcci di medicina personalizzata o per lo studio dei disturbi legati alla fragilità dell'anziano come il delirium. Allo stesso tempo l'uso di radiofarmaci noti o derivanti dai più recenti studi molecolari e gli studi combinati PET, MRI associati a marcatori clinici periferici, rappresentano uno strumento fondamentale per lo studio delle malattie psichiatriche anche in relazione ad una loro classificazione, allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici o alla valutazione di quelli esistenti in sottopopolazioni di pazienti, all'identificazione di fattori di rischio e allo studio delle comorbidità.

Azioni da attuare per raggiungere l'obiettivo:

- favorire il coordinamento tra gli istituti italiani che hanno expertise nei diversi ambiti disciplinari coinvolti in particolare nel settore del neuroimaging molecolare e funzionale e della diagnostica molecolare;
- promuovere studi multicentrici nazionali ed internazionali per la validazione di nuove metodologie diagnostiche e definizione di procedure standardizzate per l'esecuzione ed interpretazione di tali esami.

Sviluppare tecniche di IA ed in particolare di machine learning per l'analisi di Big Data nelle malattie neurologiche e nei disturbi psichiatrici

Nelle neuroscienze, la disponibilità di moli di dati enormi, derivante dalla sempre maggiore (ancorché tuttora insufficiente) informatizzazione della società e della sanità in particolare, ha stimolato l'applicazione di tecniche di IA, che riescono a gestire in maniera produttiva la notevole eterogeneità del materiale raccolto. Questo approccio ha già dimostrato le sue notevoli potenzialità nei vari settori (genomica, proteomica, radiomica, etc.). Tuttavia, in considerazione della evidente multifattorialità che domina la manifestazione e la modulazione delle patologie neurologiche o psichiatriche, in linea di principio queste tecniche troverebbero un'amplificazione delle loro potenzialità nell'applicazione a dati multiparametrici, che includano dati non provenienti da un solo settore (clinico, genetico, imaging, ambientale), ma piuttosto dalla confluenza di tali dati. In quest'ottica appare indispensabile favorire:

- il coordinamento tra i diversi settori per la costituzione di veri data-base integrati;
- lo sviluppo di expertise nel settore dell'analisi integrata di dati eterogenei.

Il coordinamento tra gli sforzi nazionali e quelli internazionali (in primis europei) nel settore dell'analisi dei big-data, con un effetto di steering verso un approccio integrato.

Gli interventi sono finalizzati all'applicazione dell'IA per la diagnostica, classificazione e stratificazione delle malattie del SNC con particolare riferimento alle malattie neurodegenerative e mentali attraverso la Costruzione di un database nazionale di dati clinici, strumentali, genomici o molecolari e una biobanca di campioni biologici atti a identificare sottogruppi omogenei di pazienti e favorire la ricerca di base e applicata per la diagnosi e cura.

Le malattie neurodegenerative sono una delle principali cause di morte, invalidità e costi sociali e le proiezioni epidemiologiche mostrano che il problema è destinato ad aggravarsi. Proprio in questo ambito, i risultati della ricerca



traslazionale sono stati insoddisfacenti a fronte di enormi investimenti dell'industria farmaceutica^{50,51,52,53,54}. La stessa sta quindi riducendo il proprio impegno in questo campo della ricerca biomedica. Accademia e associazioni di pazienti non sono in grado di compensare, soprattutto in termini di investimenti (ma anche per alcuni know-how specifici), il progressivo declino di impegno economico e intellettuale dell'industria, in uno dei campi più complessi della attuale ricerca biomedica. Il modo probabilmente più pragmatico per provare a risolvere la situazione è stabilire nuove basi per la collaborazione fra chi deve investire nella ricerca in neuroscienze: associazioni di pazienti, accademia e industria. Affinché la collaborazione sia proficua, è necessario che: 1. i tre "investitori" sopra citati trovino un reale interesse comune nell'impegnare risorse; 2. che si individuino meccanismi fisiopatologici il cui studio possa portare a ricadute su il più ampio numero di patologie neurologiche.

Per entrambi gli ambiti, la ricerca sta individuando possibili soluzioni. Si stanno sviluppando metriche condivise sulle quali misurare risultati che possano essere soddisfacenti per pazienti, accademia e industria. Sono sempre più evidenti (e meglio definite) basi biologiche comuni fra malattie neurologiche apparentemente diverse^{55,56}. In quest'ultimo ambito sono soprattutto le basi comuni fra malattie neurologiche frequenti multifattoriali e malattie neurologiche rare mendeliane⁵⁷ a costituire l'opportunità maggiore per costruire un nuovo approccio alla ricerca. Ad esempio, indirizzare ricerca e sviluppo di nuove terapie in modo "trasversale" fra malattie multifattoriali e malattie rare, consentirebbe di verificare l'efficacia di un target nelle prime (senza che altri meccanismi patogenetici offuschino gli effetti della terapia nelle prime) e di raggiungere le economie di scala necessarie a promuovere l'industrializzazione dello sviluppo di una terapia nelle seconde⁵⁸. Su questi temi l'Italia è leader sia per il contributo delle associazioni di pazienti che per la ricerca accademica. Investimenti su nuovi modelli di collaborazione potrebbero costituire un'opportunità decisiva per il rilancio della componente industriale (l'approccio "trasversale" sopra descritto riduce il rischio per gli investimenti industriali e potrebbe essere percepito come più "solido" dalle autorità regolatorie). Alcune associazioni di pazienti e componenti della neurologia accademica hanno già mostrato la volontà e la capacità di sviluppare collaborazioni. È auspicabile che si creino le condizioni per favorire lo sviluppo di centri che operino secondo questi principi, condividendo risorse intellettuali ed economiche, per un ritorno che sia soddisfacente per tutti gli investitori coinvolti.

⁵⁰Stovall S. R&D cuts curb brain-drug pipeline. The Wall Street Journal.

<http://www.wsj.com/articles/SB10001424052748704474804576222463927753954>

⁵¹Pankevich DE, Altevogt BM, Dunlop J, Gage FH, Hyman SE. Improving and accelerating drug development for nervous system disorders. *Neuron* 2014;84:546-53.

⁵²Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. The problem with repurposing: is there really an alternative to Big Pharma for developing new drugs for multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:3-5.

⁵³Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, Tariot PN, Vellas B, van Dyck CH, Boada M, Zhang Y, Li W, Furtek C, Mahoney E, Harper Mozley L, Mo Y, Sur C, Michelson D. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2019;380:1408-20.

⁵⁴Henley D, Sperling R, Aisen P, Raman R, Romano G. Preliminary results of a trial of atabecestat in pre-clinical Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2019;380:1483-5.

⁵⁵Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Münch AE, Chung W-S, Peterson TC, Wilton DK, Frouin A, Napier BA, Panicker N, Kumar M, Buckwalter MS, Rowitch DH, Dawson VL, Dawson TM, Stevens B, Barres BA. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by reactive microglia. *Nature* 2017;541:481-7.

⁵⁶Geirsdottir L, David E, Keren-Shaul H, Weiner A, Bohlen SC, Neuber J, Balic A, Giladi A, Sheban F, Dutertre C-A, Pfeifle C, Peri F, Raffo-Romero A, Vizioli J, Matiassek K, Scheiwe C, Meckel S, Mätz-Rensing K, van der Meer F, Thormodsson FR, Stadelmann C, Zilkha N, Kimchi T, Ginhoux F, Ulitsky I, Erny D, Amit I, Prinz M. Cross-species single-cell analysis reveals divergence of the primate microglial program. *Cell* 2019;179:1609-22.

⁵⁷Freund MK, Burch KS, Shi H, Mancuso N, Kichaev G, Garske KM, Pan DZ, Miao Z, Mohlke KL, Laakso M, Pajukanta P, Pasaniuc B, Arboleda VA. Phenotype-specific enrichment of Mendelian Disorder Genes near GWAS regions across 62 complex Traits. *Am J Hum Genet* 2018;103:535-52.

⁵⁸Salveti M, Lubetzki C, Kapoor R, Ristori G, Costa E, Battaglia MA, Andreas M, Abbracchio MP, Matarese G, Zaratin P. Steps towards collective sustainability in biomedical research. *Trends Mol Med* 2018;24:429-32.



Caratterizzare i disturbi mentali al fine di ottimizzare la selezione e la stratificazione dei pazienti negli studi clinici, al di là della definizione sindromica

Caratterizzazione clinica, molecolare e neuropsicologica dei disturbi del SNC e in particolare delle malattie mentali in modo da identificare criteri multifattoriali per la stratificazione dei pazienti da indirizzare negli studi clinici al di là della definizione sindromica anche utilizzando tecniche di IA basata su dati multifattoriali descritti negli obiettivi precedenti.

Impatti

1. Meccanismi neuro cognitivi e fisiopatologici centrali e relative influenze dei fattori di rischio biologici e ambientali e dello stile di vita su patologie neurodegenerative e dei disturbi mentali;
2. Nuove metodologie e markers predittivi per diagnosi, follow-up e terapia;
3. Caratterizzazione dei disturbi mentali e delle malattie neurodegenerative e neuroinfiammatorie (ad esempio, la SLA) al fine di ottimizzare la selezione e la stratificazione dei pazienti negli studi clinici, al di là della definizione sindromica;
4. Tecniche di IA ed in particolare di machine learning per l'analisi di Big Data nelle malattie neurodegenerative e nei disturbi psichiatrici.

Interconnessione con altri Ambiti Tematici

1. Gli obiettivi legati allo sviluppo di metodologie diagnostiche o di nuovi target terapeutici nonché alla stratificazione dei pazienti psichiatrici si integrano con quelli dell'ambito Informatica, industria e aerospazio e in particolare di Transizione Digitale, Intelligenza Artificiale e Innovazione per l'industria manifatturiera.
2. Gli obiettivi legati all'identificazione dei fattori di rischio ambientali o stili di vita si integrano con gli ambiti di Clima, energia e mobilità sostenibile e di Cultura umanistica, creatività, trasformazioni sociali e società dell'inclusione
3. Gli obiettivi relativi ai dispositivi medici, modelli preclinici, biosensori o IT applicati alle neuroscienze si integra con l'ambito Tecnologie per la salute.
4. Gli obiettivi relativi agli aspetti di *discovery* e sviluppo di medicinali per le malattie del SNC si integrano con l'ambito Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche.

Key Performance Indicators

1. Migliore conoscenza sui circuiti cerebrali e i meccanismi molecolari e cellulari legati al funzionamento normale e patologico del SNC;
2. Riduzione di morte o disabilità per disturbi del SNC;
3. Riduzione di morte e disabilità per riduzione dei fattori di rischio ambientali;
4. Riduzione del fallimento nei trial clinici causati da bias nell'inclusione dei pazienti;
5. Classificazione delle malattie mentali grazie all'uso di dati multifattoriali e dell'IA.

N.B. Nella valutazione di questi indicatori, laddove possibile, verranno considerati numero e qualità delle pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* e censite su Pubmed e/o numero di brevetti per anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-2027.

Articolazione 5. Valutazione dell'impatto dell'ambiente sugli outcomes di patologie acute e cronico-degenerative

Nel corso degli ultimi decenni la salute globale nell'intero pianeta è drasticamente mutata al punto da configurare una vera e propria "Transizione epidemiologica per il XXI secolo". Da un lato, nonostante una globale riduzione delle



patologie acute da cause infettive e/o parassitarie, abbiamo registrato la comparsa e la diffusione, anche con carattere pandemico, di infezioni sostenute da nuovi agenti infettivi, quali i coronavirus, o da agenti noti ma che hanno acquisito resistenza nei confronti degli agenti anti-infettivi, quali i *MDRO*. Dall'altro c'è stato nei paesi a maggior sviluppo un marcato incremento della prevalenza e dell'incidenza di patologie cronico-degenerative o NCDs quali neoplasie, obesità, diabete, malattie cardio-vascolari, malattie dell'apparato respiratorio, malattie dell'apparato digerente e patologie del neuro-sviluppo, neuro-psichiatriche e neurodegenerative, con un loro "burden" crescente sui sistemi sanitari. Se per molte di queste NCDs è ancora possibile sostenerne una base familiare e "quindi" genetica, appare sempre più evidente che nella patogenesi delle patologie trasmissibili e delle NCDs ha un ruolo sempre più rilevante l'ambiente, inteso sia come modelli culturali, comportamenti e abitudini, sia, più specificatamente, come trasformazione della composizione dell'aria che respiriamo, dell'acqua che beviamo e delle catene alimentari e cioè in termini di "inquinanti ambientali". Del resto, l'interazione tra genetica e ambiente, è stata sancita dall'affermarsi di un nuovo modello epidemiologico basato sul concetto di genoma interattivo con l'ambiente. La parola chiave in questa rivoluzione è l'epigenetica, cioè la parte della genetica che studia le modifiche del software del DNA in risposta alle "informazioni" che giungono dall'ambiente. All'idea che casuali mutazioni del DNA fossero tra le cause delle malattie croniche, si è sostituito il nuovo paradigma dell'impatto ambientale come un fattore chiave nella programmazione del nostro DNA, in particolare nel corso dello sviluppo embriono-fetale e nei primi mesi di vita extra-uterina, quindi nelle trasformazioni del nostro fenotipo tanto in senso fisiologico, che in senso patologico. In tema di ambiente in senso lato, le condizioni di diffuso benessere delle società occidentali hanno fatto emergere nuovi e preoccupanti problemi per la salute umana, quali il sovrappeso e l'obesità che hanno assunto le dimensioni di una vera e propria pandemia. Tali condizioni predispongono ad un maggior rischio di sviluppare neoplasie ed è alla base di numerosi stati patologici obesità-associati, nei quali lo stato infiammatorio cronico gioca un ruolo importante. L'American Institute for Cancer Research ha calcolato che le cattive abitudini alimentari sono responsabili di circa il 30% dei tumori nei Paesi occidentali, facendo della dieta una delle principali cause prevenibili delle malattie neoplastiche, seconda solo al tabacco. In alcuni casi, come il tumore esofageo, gastrico e colon-retto, ciò dipende dalla presenza in alcuni cibi di sostanze che favoriscono lo sviluppo della malattia (nitriti e nitrati, aflatossine, grassi e proteine animali, etc.). Gli studi più recenti hanno tuttavia evidenziato che l'azione del cibo sul rischio di sviluppare neoplasie è molto più estesa: il tipo di alimentazione influisce infatti sullo stato di infiammazione, che può predisporre a ogni forma di cancro, e sull'equilibrio ormonale, che può favorire od ostacolare lo sviluppo dei tumori della sfera genitale femminile e maschile. L'eccesso di tessuto adiposo, infatti, produce citochine infiammatorie, fattori di crescita e ormoni, aumenta il danno ossidativo e direttamente altera l'espressione genica, tutti meccanismi che possono contribuire allo sviluppo tumorale. Nonostante i meccanismi molecolari alla base dell'aumento del rischio di cancro nell'obesità non siano ancora del tutto chiari, è evidente il ruolo chiave e dinamico degli adipociti e delle loro interazioni con il sistema immunitario nel tessuto adiposo viscerale. Quanto alle malattie associate al sovrappeso/obesità va osservato come sia stato stimato che sovrappeso e obesità siano responsabili dell'80% dei casi di diabete tipo 2, del 35% dei casi di malattie ischemiche del cuore e del 55% dei casi di malattia ipertensiva nell'adulto e come rappresentino cause di morbosità e mortalità in pazienti affetti da malattie croniche quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva e la cirrosi epatica. L'obesità è, quindi, una condizione potenzialmente mortale che influisce negativamente sull'aspettativa di vita e che è causa di disagio sociale e spesso di stigmatizzazione e discriminazione già dall'età infantile. Le recenti acquisizioni sulle potenzialità preventive e terapeutiche di specifici profili dietetici o componenti del cibo in diverse patologie, così come sulla loro capacità di modulare lo stato infiammatorio, hanno aperto nuove prospettive per lo sviluppo di strategie nutrizionali volte a prevenire lo sviluppo di malattie croniche mediate dall'infiammazione. A tale riguardo è importante sottolineare che l'impatto complessivo, positivo o negativo, della dieta su stato nutrizionale, infiammazione e patologie croniche non si basa solo su nutrienti isolati quanto su profili dietetici, poiché i componenti bioattivi del cibo sono generalmente assunti allo stesso tempo e possono agire in sinergia. Pertanto, è chiara la necessità di modelli di studio per caratterizzare i profili dietetici "salutari" capaci di ridurre l'accumulo di grasso e di fornire il giusto apporto di componenti attivi per il mantenimento dell'organismo in uno stato di omeostasi immunologica e per prevenire l'infiammazione. Questi modelli non possono prescindere dalla valutazione degli effetti dei diversi profili dietetici sulla composizione del microbiota intestinale e potrebbero tradursi nello sviluppo di una serie di indicazioni di "alimentazione funzionale" o di "nutraceutica" per la gestione di diverse patologie.



All'obesità è strettamente connesso quello della sedentarietà. La sedentarietà rappresenta uno dei principali problemi della società moderna ed è responsabile della drammatica crescita di sovrappeso e obesità, a loro volta potenti fattori di rischio per gravi patologie croniche. Secondo l'OMS, l'inattività fisica è il quarto fattore di rischio di mortalità a livello globale: circa 3,2 milioni di persone muoiono ogni anno perché non abbastanza attive. È causa principale di tumori della mammella e del colon (23%), del diabete (27%) e delle malattie cardiache ischemiche (30%). In Italia, la sedentarietà è responsabile del 14,6% di tutti i decessi, pari a circa 90.000 morti all'anno, e a una spesa in termini di costi diretti sanitari di 1,6 miliardi di euro annui per le quattro malattie maggiormente imputabili ad essa (tumore della mammella e del colon-retto, diabete di tipo 2 e coronaropatia).

Passando agli inquinanti ambientali e in particolare quelli atmosferici, va ribadito che una loro elencazione così come quella dei pericoli specifici legati ad un loro esposizione, va al di là dello scopo di questa scheda, tuttavia tra essi vanno considerati anche gli interferenti endocrini, cioè sostanze in grado di interferire e alterare l'equilibrio ormonale, che rappresentano un esempio del paradigma di interazione tra ambiente e genoma e che possono causare danni soprattutto negli organismi in fase di rapido accrescimento quali feti, neonati e bambini, determinando la comparsa di malattie dell'apparato riproduttivo, disturbi comportamentali ed un aumentato rischio di patologie quali il diabete mellito e di tumori mammari e testicolari. Tra gli interferenti endocrini vanno citati i composti perfluorati, utilizzati dall'industria per trattare tessuti idrorepellenti e antimacchia, carte oleate a uso alimentare e rivestimenti antiaderenti delle pentole, il bisfenolo A e i ftalati, utilizzati nei contenitori per alimenti in plastica monouso, come piatti e bicchieri, ma anche nelle pellicole di plastica o nelle gomme dei tappi per barattoli, oltre che per fabbricare giocattoli e altri oggetti. La loro caratteristica comune è che possono essere rilasciati negli alimenti e nei liquidi e quindi ingeriti. Un'elevata esposizione a queste sostanze può determinare danni oltre che sui sistemi riproduttivo e nervoso anche a carico del fegato e della tiroide. È stato recentemente calcolato che il costo in salute degli interferenti endocrini è di circa 340 miliardi di dollari negli Stati Uniti e di 217 miliardi di dollari in Europa.

La complessità del rapporto tra ambiente e genoma è anche alla base della comparsa e della diffusione delle infezioni da *MDRO* e più in generale del fenomeno della resistenza agli antibiotici (AR), che è oggi uno dei più fenomeni di maggiore impatto sulla salute e di impegno per l'assistenza sanitaria. A questo proposito, l'European Centre for Disease Prevention and Control ha stimato che quasi 4 milioni i pazienti nell'Unione Europea contraggono infezioni batteriche resistenti agli antibiotici associate all'assistenza sanitaria e che quasi 40.000 decessi un anno sono direttamente attribuibili a tali infezioni con un costo di 1,5 miliardi di euro all'anno. Inoltre, è stato stimato che gli *MDRO* causino almeno 2 milioni di infezioni e 23.000 decessi all'anno negli Stati Uniti e costano 55-70 miliardi/anno. Ancora, è stato stimato che l'AR causerà 10 milioni di morti l'anno entro il 2050. Infezioni causate da batteri patogeni resistenti agli "antimicrobici di importanza fondamentale" per la medicina umana, compresi i produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), resistenti alle cefalosporine di terza e quarta generazione, stafilococchi resistenti alla meticillina, enterobatteriaceae resistenti ai fluorochinoloni e portatori di geni plasmidi *mer* 1-8, resistenti alle polimixine, sono tra quelli considerati più pericolosi per la salute umana in ospedale. Circa i meccanismi su cui si basa lo sviluppo dell'AR, va segnalato che il microbiota umano interagisce dinamicamente con le comunità microbiche ambientali in modo bidirezionale e l'interazione può includere lo scambio di microrganismi, con la possibilità di trasferire nuove abilità fenotipiche, comprese quelle legate alla AR. È noto che l'uso di antibiotici nella medicina umana e veterinaria ha causato la selezione di antibiotici resistenti batteri nelle comunità microbiche residenti negli ambienti ospedalieri, lungo le catene di produzione alimentare e nell'ambiente naturale e che questi batteri possono essere trasferiti nel microbiota umano e colonizzarlo. La creazione di AR può derivare da nuove mutazioni nel genoma batterico o attraverso l'acquisizione di geni che codificano la resistenza. Inoltre, la diffusione di AR è favorita dalla presenza di geni di resistenza su dispositivi mobili, elementi genetici che possono essere trasferiti all'interno della stessa specie o tra diverse specie batteriche. Le conseguenze di questo trasferimento è ancora più allarmante poiché questo meccanismo può spesso promuovere la diffusione simultanea della resistenza a diverse classi di antibiotici non correlate tra loro, specialmente se i geni per tali resistenze sono collocati nello stesso elemento genetico trasmissibile. Una volta sviluppata la resistenza, i batteri possono trattenerli per lunghi periodi anche se non esposti agli antibiotici, rendendo il fenomeno persistente. L'AR nelle comunità microbiche ambientali può, pertanto, essere considerato un rischio sia diretto che indiretto per la salute umana. Nel primo caso, i batteri patogeni resistenti agli antibiotici possono essere trasferiti nel microbiota umano e colonizzarlo, causando infezioni resistenti agli antibiotici o trasferimento dei propri geni responsabili dell'AR ai patogeni già presenti. Nel secondo caso, i batteri



possano trasferire i loro geni responsabili dell'AR a batteri patogeni, direttamente o attraverso altri più competenti batteri commensali. In questo caso, il rischio biologico è rappresentato dai geni responsabili dell'AR stessi. La distribuzione a livello globale dei geni alla base di queste resistenze è ben documentata, tuttavia ci sono ancora lacune o incertezze sulla loro origine e sui meccanismi di acquisizione da parte delle comunità microbiche umane. In particolare, non è stato ancora chiarito se e fino a che punto l'emergere di *MDRO* e dei loro geni responsabili dell'AR abbia origine negli ambienti ospedalieri, a seguito di pressioni selettive esercitate da antibiotici, e successivamente diffuso nella comunità, e/o *MDRO* emergano nella comunità, a causa della grande consumo di antibiotici nell'allevamento di animali e quindi trasportati nell'ospedale.

Nell'affrontare queste tematiche è importante sviluppare e mantenere un approccio “*One Health*” progettando e attuando programmi, politiche, legislazione e ricerca in cui più settori comunicano e lavorano insieme per ottenere migliori risultati di salute pubblica. Questo approccio dovrebbe essere esteso anche a tematiche inerenti aree cruciali per la salute umana quale la salute animale, la sicurezza alimentare e l'ambiente sviluppando, per esempio, progetti integrati di spazi urbani e suburbani e silvestri con un orientamento “problem solving” o sistemi di sorveglianza e monitoraggio in grado di assicurare un approvvigionamento alimentare sicuro. Questi progetti potrebbero contribuire a sostenere anche le economie nazionali, il commercio e il turismo, stimolando così uno sviluppo sostenibile.

Obiettivi

1. Sviluppare un approccio multidisciplinare “*One Health*” che tenga conto anche della salute animale e dell'ambiente;
2. Valutare l'impatto delle condizioni socio-economiche, delle fonti di inquinamento chimico e fisico, inclusi i campi elettromagnetici non ionizzanti, dello stato nutrizionale, obesità e sarcopenia e del livello di attività fisica sullo sviluppo/progressione delle patologie cronico-degenerative, infiammatorie, neoplastiche ed infettive;
3. Indagare il ruolo degli interferenti endocrini e tossico/farmacologici sulle patologie cronico-degenerative e sulla riduzione della fertilità che contribuisce al bilancio demografico attuale;
4. Indagare il potenziale impatto sulla salute delle nuove tecnologie;
5. Indagare il ruolo degli interferenti chimico-fisici, tossico/farmacologici sullo sviluppo delle infezioni, in particolare di quelle sostenute da nuovi virus e da *MDRO*;
6. Sviluppare nuove strategie di screening, diagnosi precoce, prevenzione e trattamento delle patologie infettive in particolare di quelle sostenute da nuovi virus e da *MDRO*;
7. Valutare il ruolo delle alterazioni dello stato nutrizionale, obesità e sarcopenia, e del livello di attività fisica, sullo sviluppo/progressione delle patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche;
8. Sviluppare sulla base dello studio dell'interazione tra profili alimentari e microbiota orale e intestinale, approcci di “alimentazione funzionale” per diverse patologie.

Impatti

1. Sostenibilità ambientale, salute, benessere dei cittadini evitando morti premature, malattie e disuguaglianze legate all'inquinamento ambientale e al degrado;
2. Rifiuti e salute, in particolare la gestione delle emergenze;
3. Capacità di adattamento e resistenza delle popolazioni e dei sistemi sanitari ai rischi per la salute legati al cambiamento climatico e ambientale;
4. Presenza di determinanti ambientali (rifiuti, inquinamento atmosferico, aria indoor) coinvolti nello sviluppo/progressione di malattie cronico-degenerative, infettive e neoplastiche legata alle scelte in termini di generazione di energia, pratiche agricole e produzione industriale. In particolare:
 - a. Limitare l'impatto degli interferenti endocrini e dell'inquinamento sulle patologie croniche degenerative compresa la riduzione della fertilità che contribuisce al bilancio demografico;



- b. Ridurre l'impatto dei fattori tossico/farmacologici sullo sviluppo di patologie infettive, in particolare quelle sostenute da *MDRO*;
5. Responsabili politici e autorità di regolamentazione più informati e consapevoli sui fattori di rischio ambientale, socioeconomico e professionale nonché sui fattori di promozione della salute, compresa la combinazione di fattori, per la salute e il benessere della società;
6. Cittadini più informati e consapevoli dei problemi ambientali e sanitari più complessi e delle misure efficaci per affrontarli e supportare politiche e normative correlate;
7. Sviluppo e diffusione di nuove metodologie per l'identificazione rapida dell'eziologia batterica delle infezioni, in particolare di quelle sostenute da *MDRO*, sia nell'uomo che negli animali, in modo da limitare la terapia antibiotica empirica;
8. Sviluppo di nuovi antibiotici e/o di nuove strategie di terapia antibiotica per il trattamento delle infezioni da *MDRO*;
9. Prevalenza e mortalità legata alle infezioni da *MDRO*;
10. Prevalenza dell'obesità, in particolare nell'età infantile;
11. Nutritional scores e/o frailty indexes contesto-specifici come criteri diagnostici per gli stati di malnutrizione e fragilità muscolare e come predittori prognostici nelle patologie croniche;
12. Interventi nutrizionali efficaci nel trattamento della sarcopenia associata a patologie croniche.

Interconnessioni con gli altri ambiti tematici della configurazione Salute

1. Diversi obiettivi inerenti l'impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute si integrano con gli ambiti Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche, Biotecnologie e Tecnologie per la salute.

Interconnessioni con gli altri grandi ambiti della ricerca

1. Diversi obiettivi inerenti l'impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute si integrano con l'ambito Clima, Energia, Mobilità sostenibile.
2. Diversi obiettivi inerenti l'impatto degli interferenti endocrini e degli antibiotici sulla salute si integrano con l'ambito Tecnologie sostenibili, agroalimentare, risorse naturali ed ambientali.

Key Performance Indicators

1. Sviluppo di progetti di progettazione di spazi urbani e suburbani e silvestri con orientamento "problem solving";
2. Implementazione dei programmi di sorveglianza per la sicurezza alimentare;
3. Identificazione dell'esposizione ambientale degli inquinanti chimico-fisici, degli interferenti endocrini e dei farmaci sulla base del loro potenziale di bioaccumulo e persistenza nell'ambiente;
4. Sviluppo di indicatori territoriali di esposizione;
5. Valutazione dei potenziali effetti del particolato fine e degli altri inquinanti atmosferici, sulla diffusione e sulla prognosi delle infezioni respiratorie, compresa quella da coronavirus;
6. Riduzione delle emissioni totali annuali di CO₂;
7. Riduzione del numero di superamenti dei valori limite per i più diffusi inquinanti atmosferici;
8. Riduzione della concentrazione media annua dei più diffusi inquinanti atmosferici;
9. Valutazione del quoziente di rischio (RQ) per i composti potenzialmente tossici e i potenziali interferenti endocrini valutandone il rapporto tra la concentrazione ambientale prevista (PEC) e la concentrazione prevista priva di effetti (PNEC);
10. Riduzione dell'utilizzo per i composti con PEC/PNEC>1 e riduzione o non utilizzo del composto;
11. Promozione di azioni normative per limitare la produzione o la liberazione di composti tossici degli interferenti endocrini più ampiamente diffusi e potenzialmente pericolosi;
12. Sviluppo di opzioni non antibiotiche per la riduzione della traslocazione batterica e la prevenzione delle infezioni batteriche in categorie di pazienti a rischio;



13. Costruire evidenze contesto-specifiche per combattere l'antibiotico-resistenza;
14. Sviluppo di nuovi farmaci per le infezioni da nuovi virus e *MDRO*;
15. Sviluppo di programmi di stewardship per la terapia antibiotica;
16. Sviluppo di strategie per limitare l'impatto delle alterazioni dello
17. stato nutrizionale sullo sviluppo/progressione di patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche;
18. Sviluppo di strategie per ottimizzare il ruolo dell'attività fisica nel prevenire lo sviluppo/progressione di patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche.

N.B. Nella valutazione di questi indicatori, laddove possibile, verranno considerati numero e qualità delle pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* e censite su Pubmed e/o numero di brevetti per anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-2027.

Articolazione 6. Sviluppo di strategie per la sostituzione della funzione di organi e tessuti danneggiati

Medicina dei trapianti

La medicina dei trapianti ha fatto grandi progressi negli ultimi decenni. Nel 2018 sono stati eseguiti in Italia 3.719 trapianti di organi solidi, 312 dei quali da donatore vivente e 848 trapianti di cellule staminali ematopoietiche (197 di origine midollare, 623 di origine ematica periferica e 28 di origine cordonale). Per i trapianti di organi solidi, il tasso di sopravvivenza a un anno varia dal 69,6% per il trapianto di polmone al 97,3% per il trapianto di rene, con un tasso di recupero reale o potenziale che varia dall'80,2% per il trapianto di polmone e dal 93% per il trapianto di rene. Pertanto, la medicina dei trapianti rappresenta oggi una realtà consolidata, che tuttavia è in continua fase di implementazione delle procedure e dei campi di applicazione. La revisione degli aspetti e delle procedure di gestione attuali comprendono innanzitutto il miglioramento della gestione delle liste di attesa: i criteri per la definizione delle priorità dei trapianti vengono continuamente aggiornati con l'obiettivo di ridurre la mortalità nell'elenco e l'abbandono dall'elenco, garantendo nel contempo il mantenimento della sopravvivenza e la qualità della vita dopo il trapianto. A tale proposito potrebbe essere utile la implementazione dei parametri prognostici di selezione dei donatori, così come la messa a punto di nuove tecniche di gestione clinica pre- e post-trapianto sviluppando un programma di analisi del profilo molecolare e genetico donatore-ricevente per la personalizzazione del trattamento immunosoppressivo di pazienti portatori di trapianto d'organo solido nell'ambito della medicina di precisione.

Dopo la morte del donatore, i processi di degrado del corpo che potrebbero essere dannosi per gli organi da trapiantare devono essere rallentati il più possibile fino alla loro raccolta. Al fine di conservazione gli organi e recuperare organi non ottimali, possono essere sviluppate strategie come la perfusione meccanica dell'organo al fine di migliorare la sua conservazione o l'uso di terapie cellulari al momento del trapianto in modo da impedire al sistema immunitario del paziente di reagire in modo eccessivo all'innesto, quindi permettendo l'uso di una immunosoppressione meno intensa. Un'altra esigenza è quella di ridurre il più possibile le complicazioni che possono insorgere a seguito dell'intervento, attraverso lo sviluppo di nuove procedure chirurgiche. Questo aspetto è particolarmente rilevante nella donazione da vivente poiché, in questo caso, l'intervento chirurgico eseguito su una persona sana costituisce un onere aggiuntivo. Tecniche come il *machine perfusion* e i sistemi di *cold storage* o *normothermic perfusion* (ricondizionamento dell'organo) possono essere di particolare valore per le applicazioni descritte.

Le nuove frontiere, i campi di sviluppo e gli obiettivi dell'attività di ricerca in tema di medicina dei trapianti comprendono in particolare: (i) il trapianto di cellule ematopoietiche in pazienti oncologici dopo chemioterapia ad alte dosi e/o radioterapia (donatore di cellule è il malato di cancro) o il trapianto di cellule da un'altra persona correlata o da persona non geneticamente correlata (allotrapianto); (ii) l'allotrapianto di cellule ematopoietiche nel trattamento di leucemie, linfomi refrattari e mielomi; (iii) il trapianto di organi solidi con possibile donazione vivente nel trattamento di tumori solidi, ad esempio trapianto di fegato per il trattamento di lesioni epatiche secondarie da carcinoma del colon-retto; (iv) la prevenzione del rigetto e lo sviluppo della tolleranza al fine di ridurre i rigetti cronici



degli organi trapiantati allungando la sopravvivenza degli innesti ed evitando i danni correlati all'immunosoppressione (in questo contesto, vanno anche considerati i programmi di sviluppo di nuovi farmaci che inibiscano specificamente la risposta immunitaria contro l'organo trapiantato, o che modulano il sistema immunitario prima del trapianto per indurre tolleranza nei confronti dell'organo trapiantato); (v) la prevenzione di altre complicanze post-trapianto, in particolare complicanze infettive, oncologiche, cardiovascolari e renali, principalmente correlate all'immunosoppressione al fine di allungare la sopravvivenza dei pazienti trapiantati (accanto alla definizione di endpoint di efficacia quali *benefit*, QALY, deviazione da *expected survival*, *loss to salvage*, *futility*, potrebbe essere utile disporre di determinanti geniche/genomiche e biomolecolari predittive dello sviluppo delle principali comorbidità associate al trapianto). Sistemi di telemedicina potrebbero essere utilizzati per migliorare le performance diagnostiche e la gestione delle problematiche oncologiche nei potenziali donatori di organo con l'intento di favorirne l'utilizzo con sufficienti margini di sicurezza e tracciabilità nei casi complessi (second opinion/teleconsulto diagnostico).

Altre specifiche aree di ricerca riguardano lo studio della patogenesi del rigetto acuto e cronico e della *graft versus host disease* nei trapianti d'organo e di cellule staminali emopoietiche allogeniche. Occorre infatti poter meglio definire, possibilmente attraverso l'utilizzo di tecnologie biomolecolari high-throughput e systems biology, i modelli predittivi e diagnostici precoci per le complicanze acute e croniche del trapianto. Inoltre, andrebbero sviluppati programmi di xenotrapianto con la possibilità di trasferire organi, tessuti e cellule animali all'essere umano una volta superate le attuali grandi difficoltà mediche e dubbi etici, così come andrebbero implementati i trapianti sperimentali di tessuti complessi (ad es. arti o volto) o organi (ad es. utero) per favorire il trattamento terapeutico di alcune forme di disabilità o di perdita di funzionalità.

Il trapianto di isole pancreatiche isolate da pancreas di donatori multiorgano rappresenta, ad oggi, una valida alternativa al trapianto di pancreas e un valido approccio per curare il diabete attraverso il ripristino della normale massa funzionale beta-cellulare. Negli ultimi tre decenni, le tecniche di isolamento e di impianto delle isole pancreatiche umane sono diventate una procedura clinica di routine nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 scompensato, incapaci di trarre beneficio dai comuni trattamenti e non eleggibili per il trapianto di pancreas o pancreas/rene. Il trapianto di isole pancreatiche ha il vantaggio, rispetto a quello di pancreas, di essere meno invasivo, quindi più tollerato dal paziente, e privo di complicanze post-chirurgiche. Ad oggi, sono stati già eseguiti oltre 1500 trapianti in 40 differenti centri internazionali e in circa il 50-70% dei casi è stata raggiunta l'indipendenza dalla terapia insulinica a 5 anni dal trapianto. In Italia, pochissimi centri sono abilitati al trapianto di isole pancreatiche e tale procedura non rientra tra le prestazioni coperte dal SSN. Purtroppo, durante le procedure di isolamento e trapianto, le isole pancreatiche sono esposte ad una serie di insulti di varia natura: ischemici, chimici, meccanici, oltre a subire un danno da ischemia-riperfusion. Le beta-cellule, caratterizzate da una ridotta capacità enzimatica antiossidante, sono estremamente suscettibili allo stress ossidativo e vanno facilmente incontro a perdita di funzione e morte. Inoltre, poiché le isole vengono infuse nel sistema portale del ricevente, si insediano a livello del fegato, che rappresenta una sede anatomicamente e fisiologicamente diversa da quella pancreatica, determinando così un'ulteriore perdita delle isole trapiantate. Di conseguenza, un trapianto efficiente di isole umane richiede normalmente più di un donatore per ogni ricevente e alcuni pazienti richiedono trapianti consecutivi. In tale ambito, è auspicabile implementare (i) approcci innovativi per aumentare la sopravvivenza delle isole pancreatiche durante le procedure di isolamento, coltura e reimpianto; (ii) metodiche per ridurre o eliminare l'immunogenicità delle isole pancreatiche nei confronti del sistema immunitario del ricevente e bypassare così la necessità di terapia immunosoppressiva; (iii) fonti alternative alle isole pancreatiche isolate da donatori multiorgano, come per esempio cellule staminali pluripotenti (PSCs) e PSCs indotte, differenziate *in vitro* in cellule secernenti insulina, e coltivate in ambienti 3D per formare organoidi di pancreas endocrino.

Medicina rigenerativa

La medicina rigenerativa e l'ingegneria tissutale nascono con l'obiettivo di sostituire i tessuti danneggiati promuovendone la rigenerazione o sostituendoli con tessuti prodotti in laboratorio. La medicina rigenerativa mira a sviluppare terapie in grado di rigenerare o ripristinare la funzionalità di tessuti danneggiati da varie patologie (malattie cardiovascolari, renali, neurodegenerative, cronico-degenerative su base infiammatoria e metaboliche), età o



traumi, o per correggere difetti congeniti, riducendo così la necessità di ricorrere al trapianto d'organo e ai problemi ad esso connessi. Infatti, il trapianto di organi è ancora limitato dalla scarsa disponibilità di donatori e da problemi di incompatibilità e rifiuto. Anche con gli organi artificiali, un'area di ricerca ancora aperta, si possono incontrare gravi complicazioni: nel progettare un organo artificiale, si ha, infatti, l'obiettivo di creare un dispositivo che replichi le funzioni di un organo o di un tessuto di origine naturale. Ad oggi, non è possibile sostituire le complesse reazioni che sono alla base del funzionamento degli organi originali con dispositivi artificiali, tranne che attraverso semplificazioni che non possono tuttavia riprodurre completamente la complessità delle funzioni cellulari. In questo scenario, vi sono grandi aspettative nei confronti della medicina rigenerativa e dell'ingegneria tissutale che mirano a riparare, rigenerare e riprodurre tessuti e organi danneggiati. Aumentando la conoscenza di come le cellule e i tessuti interagiscono su nanoscala, potrebbero essere individuate soluzioni che trattino più efficacemente lesioni e patologie, attraverso la creazione di tessuti biomimetici che emulino al meglio il tessuto naturale.

Nella medicina rigenerativa, le terapie cellulari rappresentano la punta di diamante nella categoria delle nuove terapie classificate come terapie avanzate dall'EC 1394/2007 e che, per la loro applicazione, devono essere prodotte ed utilizzate in officine farmaceutiche che seguano le buone pratiche di fabbricazione europee o EUcGMP. Si tratta di un salto epocale nell'approccio alle malattie, che vede anche la possibilità di ricostruire interi organi da trapiantare. Le cellule staminali possono essere distinte in "staminali embrionali" e "staminali somatiche". Le staminali embrionali, definite totipotenti (da zigote) o pluripotenti (da blastocisti), sono ottenute mediante coltura e si estraggono principalmente da embrioni fecondati *in vitro* e crioconservati. Le cellule staminali somatiche, definite multipotenti, sono invece cellule non specializzate, reperibili tra cellule specializzate di un tessuto specifico, quale il tessuto adiposo, nervoso, muscolare, etc., con la capacità di rigenerare una molteplicità di tessuti, se opportunamente "riprogrammate". La medicina rigenerativa si avvale dell'utilizzo di cellule staminali pluripotenti (pluripotent stem cells, PSCs) o di cellule differenziate ma ancora in grado di proliferare, prelevate dall'individuo, coltivate e differenziate *in vitro*, prima del loro reimpianto nel paziente, che spesso coincide con il donatore. In commercio, sono già disponibili diversi approcci di medicina rigenerativa (per es. fibroblasti autologhi utilizzati a scopo estetico, condrociti autologhi utilizzati per correggere difetti cartilaginei dovuti a traumi, fibroblasti e cheratinociti allogenici per il trattamento delle ulcere del piede diabetico). Con l'avvento del protocollo di Takahashi e Yamanaka⁵⁹, cellule differenziate dell'adulto possono essere riprogrammate ad uno stato di pluripotenza simile a quello delle cellule embrionali, semplicemente introducendo quattro specifici fattori di trascrizione (Oct3/4, Sox2, c-Myc e Klf4) mediante metodiche di ingegneria genetica. Tali cellule, iPSCs, possono essere espanse *in vitro* e poi differenziate in specifici tipi cellulari, prima del loro reimpianto nel ricevente. Questo approccio garantisce l'approvvigionamento di un numero infinito di cellule staminali pluripotenti e il superamento di alcune criticità quali la carenza di donatori; inoltre, poiché nella maggior parte dei casi si tratterebbe di un trapianto autologo, con un rischio di rigetto nullo, permetterebbe di bypassare l'utilizzo della terapia immunosoppressiva. Le iPSCs differenziate nelle diverse linee cellulari che compongono uno specifico organo, coltivate in condizioni di coltura 3D, mediante l'utilizzo di scaffold, sono in grado di generare *in vitro* organi artificiali che prendono il nome di organoidi. Essi, a differenza delle colture 2D, forniscono un modello molto più vicino alla fisiologia e rappresentano una valida alternativa alle colture cellulari 2D o ai modelli animali, utili per studiare i meccanismi molecolari alla base dell'insorgenza e della progressione di diverse patologie, ma anche per testare l'efficacia terapeutica e la tossicità di nuovi composti. Gli organoidi possono anche essere modificati geneticamente, indotti a produrre e secernere proteine esogene e quindi utilizzati a scopo terapeutico come dispositivi impiantabili, secernenti proteine ricombinanti. Tuttavia, la principale speranza è quella di poterli utilizzare, in futuro, come valida strategia per la sostituzione della funzione di organi e tessuti danneggiati.

Purtroppo, le iPSCs sono linee cellulari instabili e, attualmente, il loro potenziale cancerogeno non è del tutto escluso. La riduzione del potenziale oncogenico delle iPSCs, il perfezionamento dei protocolli di differenziamento, l'analisi molecolare avanzata pre-reimpianto e la possibilità di sviluppare organoidi sempre più "fisiologici" in grado di ripristinare la funzionalità di organi e tessuti complessi danneggiati sono i principali obiettivi della medicina rigenerativa nel prossimo futuro.

⁵⁹Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-76.



I protocolli attualmente utilizzati per l'isolamento delle cellule staminali da tessuto per uso autologo o eterologo sono manuali ed esposti alla variabile operatore-dipendente e non sempre garantiscono la ripetibilità del risultato in termini di quantità di materiale cellulare isolato e di omogeneità cellulare (intesa come cellule omogenee fra loro per caratteristiche genetiche, morfologiche e funzionali). Inoltre, i protocolli di isolamento delle cellule staminali spesso prevedono l'uso di elevate quantità di tessuto, attraverso metodiche di prelievo che spesso si configurano come veri e propri interventi di chirurgia mininvasiva. L'automazione e la standardizzazione in maniera rigorosa del processo complessivo potrebbero consentire di ridurre al minimo o annullare la variabilità legata all'operatore e al tempo stesso di venire incontro alle esigenze di sterilità, tracciabilità e riproducibilità richieste dagli standard internazionali. Le attività di studio, progettazione e realizzazione dei sistemi dovranno essere condotte in conformità alle buone pratiche di fabbricazione (Good Manufacturing Practices, GMP). Partendo dalle potenzialità di cura offerte oggi dalla medicina rigenerativa basata sull'uso di cellule staminali, le linee di ricerca dovranno puntare sullo sviluppo di un processo automatizzato che produca il più elevato numero di cellule per implementare sistemi di cura avanzati. Tale obiettivo dovrà essere sostenuto da tre pilastri: (i) lo studio di tecnologie robotiche per l'isolamento e la manipolazione cellulare; (ii) la messa a punto di tecnologie robotizzate per l'espansione cellulare; (iii) la validazione delle nuove soluzioni attraverso l'esame di ambiti clinici che potranno beneficiare del nuovo processo di produzione e dei nuovi sistemi automatizzati per favorire la ricerca di nuove cure e per rendere fruibili le nuove cure in ospedale. Le linee di ricerca includono l'utilizzo di cellule staminali adipose e neurali fetali umane (hNSC) isolate, o in combinazione con bioprotesi peptidiche, per la rigenerazione di tessuti che hanno perso la propria integrità istologica, citoarchitettoneica e funzionale a causa di patologie vascolari, neurodegenerative, metaboliche, traumi, o come conseguenza dell'invecchiamento.

È auspicabile sviluppare e implementare modelli cellulari tridimensionali che possano essere utilizzati nella medicina rigenerativa per alcuni organi (es. reni, fegato), a partire da cellule staminali/progenitrici adulte. Per esempio, a livello renale, in risposta a un danno delle cellule tubulari prossimali renali, le cellule staminali adulte renali possono produrre e secernere molecole coinvolte nel processo di rigenerazione delle cellule tubulari. Questi modelli possono essere personalizzati per uno specifico paziente, consentendo la produzione di fattori di crescita e fattori rigenerativi del tessuto renale, e possono anche consentire di effettuare uno screening farmacologico personalizzato, la "modellizzazione della malattia" e la personalizzazione del trattamento immunosoppressivo dei pazienti con trapianto di organi. Isolando tali cellule staminali adulte renali dall'urina del paziente ricevente il rene e partendo da queste cellule si può originare un organoide renale, una struttura 3D costituita da tipi cellulari specifici per organo, con l'impiego di specifici scaffold, che si auto-organizza attraverso la selezione cellulare e la differenziazione e che imita almeno una funzione del tessuto o organo.

Mentre le colture 3D sferoidali e organoidi sono un netto miglioramento rispetto alle colture monostrato, esse non riescono ancora a imitare l'intera architettura dei tessuti, che include il sistema vascolare e il flusso del fluido interstiziale. La tecnologia emergente "organ-on-a-chip" (OOC) potrebbe essere in grado di affrontare alcune di queste limitazioni. Per definizione, gli OOC sono dispositivi polimerici flessibili che rappresentano la convergenza della microfluidica e dell'ingegneria dei tessuti. Le cellule possono essere coltivate in camere di dimensioni micrometriche continuamente perfuse, che creano livelli fisiologicamente rilevanti di fluido circolante e forniscono nutrizione, gas e trasporto di rifiuti per replicare i tessuti vascolarizzati in vivo. Come le loro controparti in vivo, gli organoidi conterranno più tipi di cellule organizzate in strutture che assomigliano all'organo di interesse e presentano alcune delle funzioni dell'organo. Questi modelli vengono usati per studiare lo sviluppo di organi, eseguire screening di farmaci, creare di modelli di patologie, per test di tossicità e come strumenti terapeutici, tanto più quanto maggiore è il grado di complessità e somiglianza degli organoidi con i tessuti nativi. Gli organoidi, specifici per ciascun paziente e per ciascun organo, possono costituire un "avatar" dell'organo del paziente e possono consentire di studiare la patogenesi del rigetto acuto e cronico e del *graft versus host disease* mediante l'identificazione di modelli predittivi e diagnostici relativi a complicanze acute e croniche nei pazienti trapiantati.

Un altro ambito particolarmente rilevante della ricerca include l'acquisizione di nuove conoscenze sui meccanismi genetici ed epigenetici alla base delle NCDs. La finalità di questa ricerca consiste nello studio delle cellule staminali adulte per definire approcci sperimentali innovativi in grado di trarre vantaggio dalle nuove tecnologie. Si tratta di un approccio olistico che, attraverso l'uso di genomica, epigenomica, metabolomica, etc., permette di studiare le diverse



basi patogenetiche delle NCDs nella loro intrinseca complessità. I principali risultati di questa linea di ricerca dovranno essere incentrati sulla identificazione delle basi genetiche ed epigenetiche del diabete di tipo 2, delle malattie oncologiche, infiammatorie croniche intestinali e delle patologie neurodegenerative e legate all'invecchiamento, grazie alla disponibilità di ampie collezioni di campioni biologici, incluse le cellule staminali adulte, e la partecipazione a network nazionali ed internazionali.

Obiettivi

1. Aumentare il numero delle donazioni e di quelle da donatore vivente;
2. Ridurre i tempi di attesa in lista trapianto;
3. Sviluppare strategie come la perfusione meccanica dell'organo al fine di migliorare la sua conservazione o l'uso di terapie cellulari al momento del trapianto in modo da impedire al sistema immunitario del paziente di reagire in modo eccessivo all'innesto, Tecniche come il *machine perfusion* e i sistemi di cold storage o normothermic perfusion possono essere di particolare valore in questo ambito;
4. Identificare parametri biologico molecolari per la selezione dei donatori, e definire nuove tecniche e gestione clinica pre- e post-trapianto;
5. Indagare endpoints di efficacia in trapiantologia: transplant benefit, QALY, deviazione da expected survival, loss to salvage, futility;
6. Indagare l'efficacia del trapianto di organi solidi in pazienti con nuove indicazioni o con indicazioni ancora controverse;
7. Indagare la patogenesi del rigetto acuto e cronico e della graft versus host disease nei trapianti d'organo e di cellule staminali emopoietiche allogeniche;
8. Sviluppare di programmi di nuovi farmaci che inibiscano specificamente la risposta immunitaria contro l'organo trapiantato, o che modulano il sistema immunitario prima del trapianto per favorire l'induzione di tolleranza;
9. Migliorare la performance diagnostica e di gestione nella medicina dei trapianti attraverso l'utilizzo di machine learning e/o IA per la gestione di big data;
10. Sviluppare nuove strategie di prevenzione e terapia delle complicanze infettive, cardiovascolari, renali e neoplastiche dopo trapianto;
11. Sviluppare sistemi di telemedicina per migliorare le performance diagnostiche e la gestione delle problematiche oncologiche nei potenziali donatori di organo e per la gestione clinica dei pazienti candidati al trapianto e trapiantati;
12. Sviluppare e implementare altri modelli cellulari utilizzabili nella medicina rigenerativa (cellule mesenchimali, staminali adulte, metodiche di isolamento automatizzate, protocolli di differenziamento cellulare) e di produzione di fattori di crescita e rigenerazione tissutale;
13. Sviluppare di protocolli di differenziamento e di editing genetico delle iPSC, in vitro, in diversi tipi cellulari quali cardiomiociti, cellule del sistema nervoso, beta-cellule pancreatiche, osteociti, condrociti, per riparare il danno d'organo tipico delle NCDs;
14. Implementare sistemi di machine learning e/o IA per migliorare la performance diagnostica e per favorire la identificazione e gestione dei dati (big data);
15. Caratterizzare le iPSCs da pazienti con patologie cronico-degenerative ed eredo-familiari da utilizzare per il drug screening e disease modelling.

Impatti

1. Numero delle donazioni e delle donazioni utilizzate;
2. Mortalità e tempi di attesa in lista;
3. Nuove strategie per migliorare la conservazione dei grafts;
4. Monitoraggio dell'efficacia clinica in trapiantologia su end points quali: mortalità/rimozione nei pazienti in lista trapianto, transplant benefit, mortalità post-trapianto, QALY, futility;



5. Sviluppo di protocolli di ricerca per definire l'efficacia del trapianto di organi solidi in pazienti con nuove indicazioni o con indicazioni ancora controverse;
6. Rigetto acuto e cronico, della ripresa della malattia epatica primitiva e della graft versus host disease nei trapianti d'organo e di cellule staminali emopoietiche allogeniche;
7. Nuovi programmi di immunosoppressione;
8. Complicanze infettive, cardiovascolari, renali e neoplastiche dopo trapianto;
9. Performance nella medicina dei trapianti attraverso l'utilizzo di machine learning e/o IA per la gestione di big data;
10. Sviluppo di sistemi di telemedicina per migliorare la selezione dei potenziali donatori di organo e per la gestione clinica dei pazienti candidati al trapianto e trapiantati;
11. Sviluppo di modelli cellulari alternativi e più efficaci per la medicina rigenerativa (cellule mesenchimali, staminali adulte, metodiche di isolamento automatizzate, protocolli di differenziamento cellulare) e per la produzione di fattori di crescita;
12. Ottimizzazione delle iPSC per la rigenerazione di cardiomiociti, cellule del sistema nervoso, beta-cellule pancreatiche, osteociti, condrociti, e per riparare il danno d'organo tipico delle NCDs;
13. Banche di iPSCs da patologie cronico-degenerative ed eredo-familiari per il drug screening e disease modelling.

Interconnessioni con gli altri Ambiti Tematici di "Salute"

1. Diversi obiettivi inerenti lo sviluppo di strategie per la sostituzione della funzione di organi e tessuti danneggiati si integrano con gli ambiti Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche, Biotecnologie e Tecnologie per la salute.

Interconnessioni con gli altri Grandi Ambiti della Ricerca e Innovazione

1. Diversi obiettivi della ricerca inerenti lo sviluppo di strategie per la sostituzione della funzione di organi e tessuti danneggiati si integrano con l'ambito Informatica, industria e aereospazio.

Key Performance Indicators

1. Numero delle donazioni e delle donazioni utilizzate;
2. Dati relativi a mortalità e i tempi di attesa in lista;
3. Definizione di nuove strategie per migliorare la conservazione dei *grafts*;
4. Dati relativi a: mortalità/rimozione nei pazienti in lista trapianto, transplant benefit, mortalità a 3 mesi, un anno, cinque e dieci anni dopo trapianto, QALY, Futility;
5. Dati relativi a: trapianto di organi solidi in pazienti con nuove indicazioni o con indicazioni ancora controverse;
6. Nuove evidenze scientifiche relative alla patogenesi, alla prevenzione e al trattamento del rigetto acuto e cronico, la ripresa della malattia epatica primitiva, e la *graft versus host disease* nei trapianti d'organo e di cellule staminali emopoietiche allogeniche;
7. Definizione e diffusione di nuovi programmi di immunosoppressione;
8. Tasso di prevalenza e incidenza delle complicanze infettive, cardiovascolari, renali e neoplastiche dopo trapianto;
9. Nuove evidenze scientifiche relative all'impiego e all'performance nella medicina dei trapianti attraverso l'utilizzo di machine learning e/o IA per la gestione di big data;
10. Grado di diffusione dei sistemi di telemedicina per migliorare la selezione dei potenziali donatori di organo e per la gestione clinica dei pazienti candidati al trapianto e trapiantati;
11. Nuove evidenze scientifiche, basate su pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* e censite su Pubmed/anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-2027 relative allo sviluppo di modelli cellulari alternativi e più efficaci per la medicina rigenerativa



12. Nuove evidenze scientifiche relative all'impiego delle iPSCs per la rigenerazione di cardiomiociti, cellule del sistema nervoso, beta-cellule pancreatiche, osteociti, condrociti, e per riparare il danno d'organo tipico delle NCDs;
13. Numero di nuove banche di iPSCs da patologie cronico-degenerative ed eredo-familiari per il *drug screening* e *disease modelling*.

N.B. Nella valutazione di questi indicatori, laddove possibile, verranno considerati numero e qualità delle pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* e censite su Pubmed e/o numero di brevetti per anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-2027.



Articolazione 7. Promozione della salute, prevenzione delle malattie ed accesso al Servizio Sanitario Nazionale

Vi sono due luoghi comuni sulla prevenzione, molto usati e diffusi: il primo è che “prevenire è meglio che curare”, ed il secondo che “la prevenzione è un lusso quando ci sono già molti malati da curare”. Poiché i due luoghi comuni sono contraddittori, è necessario inquadrare la prevenzione nell’ambito della Sanità Pubblica, che, come è noto, secondo l’OMS, è l’insieme degli “sforzi organizzati della società per sviluppare politiche per la salute delle popolazioni, la prevenzione delle malattie, la promozione della salute e per favorire l’equità sociale nell’ambito di uno sviluppo sostenibile”⁶⁰. Questa definizione, largamente condivisa, consente di individuare le problematiche da affrontare quando ci si propone di ragionare sugli interventi in sanità pubblica.

La prevenzione deve essere implementata in connessione con la promozione della salute, l’equità sociale e l’accesso al SSN. Promuovere la salute significa conferire alle popolazioni i mezzi per assicurare il maggiore controllo sulla propria salute e di migliorarla attraverso attività che in parte attengono al sistema sanitario e in parte ad altri settori della società. L’equità sociale non è solo un principio che, insieme al rispetto della dignità umana, alla tutela del soggetto debole e alla solidarietà, costituisce la piattaforma etica del SSN, ma anche un valido strumento di programmazione. L’equità sociale è anche un criterio di efficienza allocativa, poiché i gruppi sociali svantaggiati rappresentano “sacche di prevenibilità” su cui è più efficiente agire per guadagnare salute. Occorre però considerare lo sviluppo sostenibile, che assume particolare rilevanza nell’attuale contesto di difficoltà economico-finanziaria. Anche se non è facile nel breve periodo valutare l’impatto sulla salute della crisi economico-finanziaria, i dati a livello europeo depongono per un aumento dei suicidi, di focolai epidemici infettivi e di stili di vita a rischio⁶¹. I dati italiani, coerenti con quelli europei, depongono per un aumento dei disturbi mentali, un ridotto accesso alle cure odontoiatriche, un aumento delle malattie associate alla povertà, una riduzione dei comportamenti salutari e un aumento degli stili di vita a rischio. In tempi di difficoltà economico-finanziaria tuttavia la prevenzione è a rischio. La natura stessa della prevenzione, caratterizzata da effetti talora duraturi, ma con una latenza variabile e sempre presente, la rende una vittima designata nei momenti di contenimento della spesa. Le difficoltà finanziarie al contrario possono essere un’occasione per ripensare alla prevenzione come un sistema per fare un buon investimento di salute. Di fatto, in un contesto in cui è necessario un controllo della spesa pubblica, è più utile valorizzare gli interventi efficaci e costo-efficaci piuttosto che concentrarsi sulla riduzione dei costi. Ad esempio, gli screening tumorali di popolazione di dimostrata efficacia e costo-efficacia sono tali anche in tempi di crisi. Se questi screening non sono senza costi, perdere la battaglia contro il cancro avrà comunque un prezzo più alto⁶². Analoghi ragionamenti si possono fare per altre strategie preventive, come ad esempio le malattie cardiovascolari^{63,64}.

La letteratura scientifica e le principali istituzioni di sanità pubblica sono concordi nell’affermare che il potenziamento della ricerca sui servizi sanitari, finalizzata alla valutazione della capacità di risposta dei servizi stessi di

⁶⁰ World Health Organization. New challenges for public health - Report of an interregional meeting. Geneve: WHO, 1996.

⁶¹ World Health Organization and European Observatory on Health Systems and Policies. Economic crisis, health systems and health in Europe. Impact and implications for policy. Geneve: WHO, 2015.

⁶² Martin-Moreno JM, Anttila A, von Karsa L, Alfonso-Sanchez JL, Gorgojo L. Cancer screening and health system resilience: keys to protecting and bolstering preventive services during a financial crisis. *Eur J Cancer* 2012;48:2212-8.

⁶³ Barton P, Andronis L, Briggs A, McPherson K, Capewell S. Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ* 2011;343:d4044.

⁶⁴ Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman LL, Lloyd-Jones D, Pandey DK, Sanchez EJ, Schram AP, Whitsel LP; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology, and Stroke Council. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:967-90.



promuovere la salute o quantomeno nel garantirla ed alla ottimizzazione della dimensione organizzativa dei servizi stessi, e delle attività di prevenzione è un ottimo investimento, particolarmente nei momenti di difficoltà economico-finanziaria. Non è difendibile, in termini di politica sanitaria, una scelta che comporti un indebolimento degli investimenti nella ricerca e nell'attività di prevenzione, soprattutto nel momento in cui diversi problemi di sanità pubblica destano forti preoccupazioni negli addetti ai lavori, ma anche e soprattutto nei cittadini (malattie infettive emergenti e riemergenti, qualità delle acque destinate al consumo umano e dell'aria atmosferica, conferimento e smaltimento dei rifiuti urbani e pericolosi, edilizia urbana e sanitaria, sicurezza in ambienti lavorativi, sicurezza e qualità alimentare, etc.). L'adozione dell'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile e gli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile hanno fornito un quadro per rafforzare le azioni tese a migliorare la salute e il benessere di tutti e garantire che nessuno rimanga emarginato. Nonostante i miglioramenti complessivi, permangono tuttavia le disuguaglianze di salute. Il rapporto dell'Ufficio Regionale per l'Europa dell'OMS individua alcune condizioni essenziali necessarie per creare e mantenere una vita sana per tutti: servizi di salute di buona qualità e accessibili; sicurezza del reddito e protezione sociale; condizioni di vita dignitose; capitale sociale e umano e condizioni di lavoro e di occupazione dignitose⁶⁵. Si rendono necessarie, quindi, azioni politiche per far fronte a queste condizioni. È importante segnalare, ad esempio, che prevenzione, accesso e aderenza alle cure sono particolarmente problematici nelle malattie mentali con conseguenti ricadute in termini di salute generale, disagio e condizioni socio-economiche come ribadito anche dall'OMS nel piano 2013-2020^{66,67,68,69}. La riduzione di cura coinvolge anche la prima infanzia in termini di scarso accesso alle cure e stili vita non adeguati con conseguente effetto sulla salute a breve e lungo termine⁷⁰.

La difesa della prevenzione in tempi di difficoltà economica deve basarsi su solide evidenze scientifiche. È indubbio che i sistemi sanitari pubblici siano costretti ad affrontare il tema della scarsità delle risorse e dei metodi di valutazione per definire le priorità degli interventi. Il controllo della spesa sanitaria è sempre stato un obiettivo prioritario dei sistemi sanitari. Se gli anni '90 sono stati, in molti Paesi industrializzati, caratterizzati da riforme e misure di bilancio improntate al contenimento della spesa, con strategie di natura prevalentemente finanziaria, negli anni 2000 si sono osservate riforme finalizzate al controllo della spesa attraverso un miglioramento della pratica medica e di sanità pubblica tramite recuperi di efficacia, appropriatezza ed efficienza. In altri termini, sono ritornati in auge due slogan, il primo, famoso e forse un po' datato, di Archie Cochrane ("All effective treatment should be free")⁷¹ e il secondo, meno famoso ma più recente, di Alan Williams ("All cost-effectiveness treatment should be free")⁷². Tutto ciò porta ad assegnare un ruolo strategico alla valutazione degli interventi sanitari, in termini di efficacia e di efficienza, da attuarsi mediante tecniche di epidemiologia clinica e valutativa e di valutazione economica, che nel settore della prevenzione presentano caratteristiche peculiari rispetto agli ambiti di diagnosi e cura.

È importante rimarcare, in termini di evidenza, che gli interventi di prevenzione primaria e curativi sono *cost-saving* rispettivamente nel 20% e nel 18% dei casi⁷³, gli interventi di prevenzione primaria ambientale sono *cost-saving* nel 46% dei casi, mentre gli interventi preventivi non clinici diretti alle persone e quelli preventivi clinici lo sono,

⁶⁵ World Health Organization. Regional Office for Europe. Healthy, prosperous lives for all: the European Health Equity Status Report. Geneva: WHO, 2019.

⁶⁶ Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, Rahman A. No health without mental health. *Lancet* 2007;370(9590):859-77.

⁶⁷ World Health Organization. Mental Health Action Plan, 2013.

⁶⁸ World Health Organization. Mental Health Atlas 2017, 2018.

⁶⁹ ISTAT. La salute mentale nelle varie fasi della vita. Report 26.7.2018.

⁷⁰ Leiferman J. The effect of maternal depressive symptomatology on maternal behaviors associated with child health. *Health Educ Behav* 2002;29:596-607.

⁷¹ Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. Random reflection on health services. London: The Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972

⁷² Williams A. Cochrane Lecture. All cost effective treatments should be free... or, how Archie Cochrane changed my life! *J Epidemiol Community Health* 1997;51:116-20.

⁷³ Cohen JT, Neumann PJ, Weinstein MC. Does preventive care save money? Health economics and the presidential candidates. *N Engl J Med* 2008;358:661-3.



rispettivamente, nel 13% e nel 16% dei casi⁷⁴. Gli interventi e le attività di prevenzione, quindi, possono spesso rappresentare un ottimo investimento delle risorse. È inoltre evidente che non è possibile considerare globalmente gli interventi di prevenzione primaria o secondaria, valutandoli comparativamente con gli interventi curativi. In altri termini, esistono numerosi interventi preventivi e curativi, ciascuno dei quali deve essere sottoposto a valutazione economica completa, tenendo presente che esistono interventi preventivi con rapporti costi-efficacia più favorevoli rispetto ad interventi curativi e viceversa⁷⁵.

In un panorama simile, dove la variabile costo ha un'importanza fondamentale, è sempre più determinante l'uso della tecnologia che si è dimostrata efficace soprattutto nella fase preventiva con l'introduzione di una serie di diagnostiche che hanno contribuito a ridurre l'incidenza di malattie sociali e croniche quali quelle cardiovascolari, oncologiche ed endocrinologiche. Si sottolinea, inoltre, l'importanza delle azioni di deospedalizzazione in favore del territorio. In questo contesto l'innovazione tecnologica rappresenta una valenza strategica per assecondare tale percorso e fornire continuità di assistenza e cura e facilità di accesso ai servizi.

La telemedicina è stata negli ultimi anni protagonista di una rivoluzione sia nel fare diagnostica garantendo servizi sanitari a distanza e la trasmissione in tempo reale di informazioni cliniche tra medico e paziente o tra operatori sanitari, sia nel creare nuove potenzialità di assistenza ai pazienti, ad esempio durante la pandemia da SARS-CoV-2. Specialmente durante questi eventi, la tecnologia esprime le sue potenzialità assegnando ai sistemi di teleconsulto e telemedicina un importante ruolo di supporto permettendo, ad esempio, di monitorare a distanza pazienti con infezione, senza rischio per l'operatore sanitario, e di potenziare il sistema delle cure domiciliari, favorendo il mantenimento dei soggetti nel proprio contesto abitativo e sociale. La Commissione Europea è sensibile a queste problematiche che possono essere affrontate con le nuove tecnologie e nei suoi programmi prevede ingenti stanziamenti (9,4 Mld di Euro per EU4Health) o nelle reti di ricerca create per collaborare su tematiche simili. Un'ulteriore spinta di ricerca sarà data dal programma HE 2021-2027 con il cluster "Health" nel pilastro 2 "Sfide globali e competitività industriale europea" che ha un budget previsionale di 7,7 Mld di Euro suddivisi in 6 aree di intervento e con circa un miliardo di Euro riservato alle soluzioni di ICT per prevenzione, diagnosi e cura.

La sopravvivenza di un servizio sanitario universalistico e solidale, comunque, non può prescindere dalla promozione di stili di vita sani e dalla individuazione e rimozione dei fattori di rischio negli ambienti di vita e di lavoro per aumentare il numero di anni vissuti in buona salute della popolazione riducendo l'impatto economico-sociale del trend demografico. Da un punto di vista operativo, sebbene la prevenzione sia un'attività complessa che richiede strategie capaci di coinvolgere diverse professionalità in azioni ad ampio raggio, ad esempio le campagne di promozione della salute, non vi è dubbio che questa forma di assistenza collettiva deve permeare i territori, confrontarsi con le amministrazioni locali, le agenzie dell'ambiente e coinvolgendo stakeholders anche esterni alla sanità. È necessario, inoltre, una forte integrazione tra i professionisti che porti ad una lettura comune dei determinanti della salute secondo l'approccio multidisciplinare e collaborativo "One Health" che sta rapidamente diventando essenziale e strategico per affrontare i rischi potenziali o attivi che hanno origine dall'interfaccia tra ambiente di vita e di lavoro, popolazioni animali ed ecosistemi. Ciò richiama, fortemente, la necessità di affrontare in maniera dettagliata e accurata la tematica, molto complessa ed articolata, della formazione e dell'accesso ai ruoli del SSN, con riferimento non solo ad affrontare l'emergenza di oggi, ma anche e soprattutto per la salvaguardia del nostro SSN presente e futuro.

È importante sottolineare che tra le dieci raccomandazioni dell'Ufficio Regionale per l'Europa dell'OMS vi è quella di "promuovere la ricerca in sanità pubblica"⁷⁶. Gli obiettivi da perseguire devono essere dettati dalle evidenze scientifiche e il punto centrale è la selezione delle attività di prevenzione "giuste", con evidenze di efficacia e con rapporti costi-efficacia favorevoli, anche con il superamento e l'abolizione delle attività di dimostrata inutilità sotto il profilo scientifico o di duplicazioni. I dati disponibili e le evidenze scientifiche in letteratura consentono di

⁷⁴ Chokshi DA, Farley TA. The cost-effectiveness of environmental approaches to disease prevention N Engl J Med 2012;367:295-7.

⁷⁵ Weinstein MC. Economics of Prevention. The Costs of Prevention. J Gen Intern Med 1990;5:S89-S92.

⁷⁶ World Health Organization. Regional Office for Europe. Review of public health services and capacities in the European Region. Geneva: WHO, 2012.



identificare una serie di obiettivi prioritari per rispondere in maniera adeguata ai bisogni di salute, caratterizzati da una crescente complessità derivante dall'aumento delle cronicità, dall'invecchiamento della popolazione e dall'emergere di nuovi bisogni sociali, conciliando le esigenze di equità, accesso ai servizi e solidarietà con il quadro delle risorse disponibili.

Obiettivi

Facilitare l'accesso alle prestazioni di prevenzione, diagnosi e cura

Una delle prerogative del SSN è di assicurare ai cittadini, indipendentemente dalle condizioni socio-economiche, il diritto alla salute, cioè all'integrità psico-fisica della persona e a determinate prestazioni, l'accesso alle prestazioni di prevenzione, diagnosi e cura. L'accesso a queste prestazioni e, quindi, i livelli di salute delle comunità, anche per superare le attuali disuguaglianze e per raggiungere tutta la popolazione, dipendono non solo dalle scelte politiche con adeguati finanziamenti, anche destinati alle attività di ricerca sui servizi sanitari, ad esempio sui temi della qualità nell'integrazione socio-sanitaria e socio-assistenziale, ma in parte significativa dalla capacità dei servizi stessi di facilitare l'accesso e di poter, quindi, promuovere e garantire la salute e provvedere alla prevenzione, alla diagnosi ed alla cura delle malattie. La crescente prevalenza delle malattie croniche per l'invecchiamento della popolazione, acuito dalla scarsità di risorse e dalla crisi economica, sottolinea l'esigenza di una maggiore integrazione dei diversi livelli di assistenza con i più generali obiettivi di politica sanitaria e la promozione di nuovi modelli organizzativi, alcuni dei quali focalizzati sulla gestione multidisciplinare di alcune tipologie di pazienti per affrontare la crescente domanda di cure e di assistenza verso, ad esempio, le cronicità ed altri più orientati alla generalità della popolazione. Tutto ciò sottolinea la necessità di garantire legami forti tra le diverse strutture sanitarie, creandoli ove mancano.

Implementare interventi di prevenzione e promozione della salute nella popolazione generale e negli ambienti di vita e di lavoro

L'attuazione di politiche e programmi mirati alla tutela della salute e la sicurezza negli ambienti di vita e di lavoro tocca più aspetti (politici, sociali, economici, ambientali) e la prevenzione è, come è noto, un investimento utile per evitare costi sociali ed economici. Anche in questo campo la ricerca svolge un ruolo essenziale per la prevenzione, l'avanzamento della conoscenza, la formazione e l'innovazione tecnologica. Negli ambienti di lavoro, con un approccio multidisciplinare e partecipativo, i datori di lavoro, i lavoratori, le parti sociali, la comunità e i soggetti che sono coinvolti a vario titolo, devono collaborare attraverso un processo di miglioramento continuo, per tutelare e promuovere la sicurezza, la salute e il benessere dei lavoratori. Gli interventi, in particolare, devono essere finalizzati a contrastare e prevenire, ad esempio, l'insorgere delle malattie croniche e delle malattie infettive, ridurre gli infortuni e le malattie professionali, e così via. È necessario, quindi, migliorare le condizioni socio-culturali anche attraverso azioni di informazione e di educazione alla salute per la prevenzione e la promozione di stili di vita sani, attuando, ad esempio, interventi che favoriscano una corretta alimentazione, lo svolgimento regolare di attività fisica, il consumo consapevole di alcol e interventi di contrasto al tabagismo. È necessario, pertanto, fornire al cittadino strumenti e metodologie formative per avere coscienza del proprio stato di salute, dei rischi evitabili connessi agli stili di vita, dell'importanza della prevenzione e della diagnosi precoce delle patologie, garantire condizioni ambientali, lavorative e sociali compatibili con stili di vita corretti e consentire l'accesso tempestivo alle prestazioni di prevenzione, diagnosi e cura con una rete efficiente di assistenza sanitaria che supporti il malato nelle diverse fasi della patologia. Ciò soprattutto attesa la necessità ormai ineludibile di individuare, applicare e valutare interventi di Sanità Pubblica, o più ampiamente pratiche di Sanità Pubblica, che siano supportate dal costante contributo di conoscenze che provengano da solide ricerche scientifiche e che non solo garantiscano l'efficacia degli interventi, ma anche l'impatto concreto sullo stato di salute delle popolazioni, tenendo ovviamente anche conto delle risorse disponibili, dei bisogni di salute e dei valori della popolazione cui sono indirizzati.



Migliorare la percezione delle malattie mentali nella popolazione e la gestione dei sistemi sanitari finalizzati ad aumentare qualità e quantità di salute nei pazienti e nei famigliari

Le malattie mentali sono influenzate da fattori socio-culturali, per cui pazienti, famigliari, ambiente di lavoro non inquadrano la rilevanza clinica del problema che porta a sottostimare o nascondere lo stato clinico con conseguente mancanza o ritardato accesso alle cure. Tutto ciò influenza quantità e qualità della salute, favorendo situazioni di disagio economico sociale, povertà e riduzione della aspettativa di vita anche in pazienti che potrebbero beneficiare di cure. È importante, quindi, attivare programmi sanitari ed educativi sulla percezione e gestione della salute mentale per favorire accesso e aderenza alle cure. Gli effetti delle azioni intraprese devono portare a indicatori di efficacia relativi a un aumentato accesso alle cure, aderenze alle procedure diagnostiche e terapeutiche, riduzione di comportamenti a rischio incluso l'abuso di sostanze e del numero di suicidi per fasce di età. Queste azioni dovranno portare vantaggio anche dall'uso di dispositivi digitali per autovalutazione o valutazione da parte dei parenti e sistemi di telemedicina. Nei pazienti affetti dalle patologie mentali si deve diffondere l'utilizzo di dispositivi digitali, indossabili o no che consentano non solo il controllo delle azioni del soggetto ma anche di controllare gli effetti delle terapie attraverso tecniche di monitoraggio dei movimenti, del comportamento e delle abitudini di vita, il tutto con la collaborazione o no dei caregivers.

Implementare interventi di promozione della salute per il contrasto delle malattie della povertà, anche attraverso progetti clinici e lo studio di modelli sperimentali per la gestione di servizi sanitari dedicati

Le malattie della povertà colpiscono prevalentemente le classi più povere della società e si ritiene, infatti, che la povertà sia il principale fattore di rischio per queste alterazioni della salute. Queste malattie sono strettamente legate allo stato di povertà in cui si trovano i soggetti colpiti e la causa della loro insorgenza va ricercata nella mancanza di acqua potabile, nelle cattive condizioni igienico-sanitarie degli ambienti di vita, nella malnutrizione, nell'assenza di interventi di promozione della salute e nell'impossibilità ad accedere a farmaci e servizi sanitari. È, tuttavia, possibile contrastare queste malattie, come dimostrano, ad esempio, i successi nella lotta contro il vaiolo e la poliomielite. Proprio questi successi consentono di affermare che la vaccinazione delle popolazioni povere non sia solo un rimedio a problemi sanitari, ma sia anche un rimedio contro la povertà stessa. È necessario, quindi, per il contrasto delle malattie della povertà, implementare, per le fasce più vulnerabili della popolazione, sistemi innovativi per interventi di sensibilizzazione, di educazione e di promozione della salute, per rendere più agevole l'accesso ai servizi socio-sanitari e per assicurare un elevato livello di qualità delle prestazioni fornite, anche attraverso progetti clinici e lo studio di modelli sperimentali per la gestione di servizi sanitari dedicati.

Tutelare la salute del migrante e della comunità ospite, ponendo attenzione agli aspetti socio-antropologici e di accesso alle cure

L'Italia è stata interessata negli ultimi tre decenni da un importante flusso migratorio, prevalentemente proveniente dal continente africano e dal Sud-est asiatico, indotto da numerosi fattori di natura economica e socio-demografica. Al 1 gennaio 2020 il numero degli stranieri residenti in Italia era di 5.255.503 (ISTAT), cui devono essere aggiunti i migranti irregolari, la cui stima è di circa 649.000 (ISPI), portando il totale a circa 5,9 milioni (9,8% della popolazione italiana). Indipendentemente dallo stato giuridico (regolare, irregolare, richiedente asilo, rifugiato, etc.) la persona migrante incontra problematiche sanitarie complesse, legate da un lato alla propria provenienza (aspetti culturali, malattie infettive e genetiche geograficamente delimitate), dall'altro alle motivazioni alla base della migrazione (guerra, violenza, tortura, economia) e infine alle condizioni di accesso alle cure nel paese ospite configurando il migrante come individuo fragile e più facilmente marginalizzato. Tale complesso quadro richiede approfondimenti di natura clinico-epidemiologica (malattie trasmissibili e NCDs), antropologica-culturale (con riferimento anche alle seconde generazioni) e, non da ultimo, di politica sanitaria che possano facilitare la integrazione, il benessere e l'accesso alle prestazioni socio-sanitarie della popolazione migrante a beneficio reciproco del singolo e della collettività in cui vive.



Implementare sistemi di monitoraggio epidemiologico da remoto per la gestione di pazienti a rischio di NCDs per verificare l'aderenza a interventi diagnostici e terapeutici

Le nuove tecnologie possono, nel rispetto della normativa sulla Privacy, ridurre i costi di gestione nel corso di eventi pandemici consentendo di “oggettivizzare” il monitoraggio degli interventi diagnostici e terapeutici e, inoltre, possono essere un valido aiuto per tracciare le fasi di evoluzione della malattia in maniera automatica e oggettiva. Queste caratteristiche consentono, inoltre, di integrare in sistemi statistici grosse moli di dati utili nella previsione delle criticità di gestione dei pazienti e nella ricerca clinica. Queste tecnologie con i sistemi di monitoraggio della telemedicina, consentono una sinergia in grado di perfezionare le linee guida e i protocolli terapeutici.

Avviare programmi di screening organizzati dal SSN e Regionale che prevedono l'offerta di test di diagnosi precoce efficaci nel ridurre il rischio di ammalarsi

L'utilizzo delle nuove tecnologie permette di incrementare l'efficienza del personale sanitario consentendo non solo di aumentare il numero di esami nelle campagne di screening e di permettere un monitoraggio diagnostico e terapeutico tra un esame di approfondimento ed un altro, ma, soprattutto, di realizzare banche dati integrate che consentono di incrementare le attività di ricerca epidemiologica e clinica creando protocolli basati su una osservazione ampia della realtà. Come impatto immediato, ci si aspetta una consistente riduzione di risorse economiche/paziente grazie all'ottimizzazione dell'utilizzo del personale medico e alle maggiori potenzialità.

Attivare sistemi di telemedicina e riabilitazione con l'obiettivo di ridurre la spesa sanitaria

Le tecnologie di diagnosi e monitoraggio a distanza sono oggetto di ricerca che ha portato alla realizzazione di dispositivi in grado di assicurare equità nell'accesso alle cure nei territori remoti, per gran parte delle attività diagnostiche necessarie a seguire l'evoluzione e a gestire malattie croniche con forti impatti sociali. Negli ultimi tempi, il diffondersi delle tecnologie dell'ICT anche in quelle fasce della popolazione storicamente non avvezze a questo tipo di soluzioni, ha aperto nuovi orizzonti che impattano su una parte di popolazione i cui costi sanitari gravano particolarmente sulla spesa pubblica. Questi orizzonti prevedono la delocalizzazione di servizi diagnostici, la televisita, la teleassistenza e la gestione delle informazioni in maniera integrata che unitamente ai progetti sul Fascicolo Sanitario Elettronico, possono ridurre la spesa pro capite e nello stesso tempo amplificare l'efficienza del percorso diagnostico terapeutico.

Implementare sistemi di HTA per la definizione del valore in termini di costo efficacia delle prestazioni sanitarie aggiunte

Le attività legate all'approccio multidisciplinare e multidimensionale dell'HTA (ricerca, raccolta e gestione dei dati, consulenze strategiche, statistica, studio delle tecnologie, etc.) consentono la valutazione, strategico-predittiva, degli impatti della tecnologia sull'efficienza del sistema sanitario, sia in termini di introduzione delle nuove tecnologie e/o delle prestazioni, sia sull'esclusione di alcune di esse. Incrementare l'implementazione di nuove tecnologie di HTA e della ricerca in quest'ambito permette di raggiungere obiettivi di efficienza di tutto il sistema sanitario con un approccio complementare a quello solitamente usato da esperti nell'ICT. Questo tipo di approccio mira al governo delle tecnologie mediche e informatiche per il raggiungimento di obiettivi gestionali che non possono non essere assolutamente trascurati in un panorama di necessità di evoluzione del SSN. È di particolare rilevanza, ad esempio, per il mantenimento e il monitoraggio dei livelli essenziali di assistenza (LEA), l'utilizzo delle metodologie di HTA e lo sviluppo di nuovi strumenti per descrivere e monitorare la corretta ed equa erogazione dei LEA sul territorio nazionale attraverso l'adozione di nuovi indicatori, anche di tipo qualitativo.

Impatti

1. Accesso alle prestazioni di prevenzione, diagnosi e cura, finalizzata anche alla riduzione delle disuguaglianze;
2. Ricerca sui servizi sanitari, finalizzata anche alla ottimizzazione della dimensione organizzativa dei servizi stessi;
3. Stili di vita dei bambini, degli adolescenti, degli adulti, degli over65 e di popolazioni fragili al fine di prevenire le malattie, favorire un invecchiamento sano e ridurre il loro carico, anche economico, sul SSN;



4. La salute attraverso il miglioramento degli ambienti di vita e di lavoro, resi più sicuri, inclusivi e sostenibili con piani di prevenzione e monitoraggio anche per affrontare situazioni ad alto impatto emotivo;
5. Capacità dei cittadini di comprendere e seguire interventi di promozione della salute e di prevenzione delle malattie, riducendo anche i fattori di rischio legati a carenze socio-culturali;
6. Salute mentale e interventi finalizzati a ridurre la morbosità, mortalità e suicidi, ad aumentare l'aderenza alle cure e prevenire la perdita di anni di vita in buona salute e condizioni socioeconomiche disagiati;
7. Interventi di promozione della salute per il contrasto delle malattie della povertà, anche attraverso progetti clinici e lo studio di modelli sperimentali per la gestione di servizi sanitari dedicati;
8. Medicina delle migrazioni a tutela della salute del migrante e della comunità ospite, ponendo attenzione agli aspetti socio-antropologici e di accesso alle cure;
9. Sistemi di monitoraggio epidemiologico da remoto per la gestione di pazienti a rischio di NCDs e per l'aderenza a interventi diagnostici e terapeutici;
10. Programmi di screening, organizzati dal SSN e Regionale, con l'offerta di test di diagnosi precoce efficaci nel ridurre il rischio di ammalarsi;
11. Sistemi di telemedicina e riabilitazione con l'obiettivo di ridurre la spesa sanitaria.
12. Sistemi di HTA per la definizione del valore in termini di costo-efficacia delle prestazioni sanitarie aggiunte.

Interconnessioni con gli altri Ambiti Tematici di "Salute"

1. Diversi obiettivi inerenti la protezione della salute e la prevenzione delle malattie si integrano con l'ambito Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche.
2. Diversi obiettivi inerenti gli interventi di promozione della salute per il contrasto delle malattie della povertà si integrano con l'ambito Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche.
3. Diversi obiettivi inerenti l'impatto dei sistemi di telemedicina si integrano con l'ambito Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche.

Interconnessioni con altri Grandi Ambiti di Ricerca e Innovazione

1. Diversi obiettivi relativi agli stili di vita, la medicina delle migrazioni e la promozione del benessere e della qualità della vita si integrano con l'ambito Trasformazioni sociali e società dell'inclusione;
2. Diversi obiettivi relativi al miglioramento degli ambienti di vita e di lavoro, resi più sicuri, inclusivi e sostenibili con piani di prevenzione e monitoraggio si integrano con gli ambiti Transizione Digitale - I4.0, Green Technologies e Cambiamento Climatico, mitigazione e adattamento;
3. Diversi obiettivi relativi alla protezione della salute e la prevenzione delle malattie si integrano con l'ambito Tecnologie Sostenibili, Agroalimentari, Risorse Naturali ed Ambientali.

Key Performance Indicators

1. Aumentare le attività di ricerca sui servizi sanitari;
2. Riduzione dei suicidi particolarmente negli adolescenti;
3. Riduzione del rischio di morte prematura, disabilità o disagio per comportamenti a rischio o mancanza di cura;
4. Sviluppo e diffusione di programmi educazionali relativi a: nutrizione, comportamento alimentare salutare, quale il seguire la dieta mediterranea, e di programmi di promozione attività fisica, in particolare nel mondo della scuola;
5. Intensificare i programmi di lotta al tabagismo e all'abuso di alcol o di sostanze stupefacenti;
6. Riduzione degli accessi per visite ambulatoriali di pazienti cronici;
7. Incremento dell'efficienza del follow-up;
8. Riduzione dei contagi negli operatori socio-sanitari durante le pandemie;
9. Efficienza dell'impiego di specialisti attraverso le attività di telemedicina;
10. Incremento dell'efficienza della rete di medici di base grazie all'uso di device di monitoraggio;
11. Aumento della qualità della vita dei caregivers grazie all'utilizzo di dispositivi di monitoraggio per pazienti affetti da malattie mentali;



12. Realizzazione di strutture con servizi di gestione a distanza di pazienti con patologie neurologiche.

N.B. Nella valutazione di questi indicatori, laddove possibile, verranno considerati numero e qualità delle pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* e censite su Pubmed e/o numero di brevetti per anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-2027.



1.2 Tecnologie farmaceutiche e farmacologiche

Metodo di lavoro e premessa

Metodo di lavoro

In considerazione della stretta interdipendenza tra salute dell'uomo, salute dell'ambiente (One Health), modelli di assistenza sanitaria e ricerca biomedica, i componenti del Gruppo di Lavoro (GdL) hanno individuato, fra le **tematiche presenti nel work program HEALTH di Horizon Europe⁷⁷**, i temi di specifica pertinenza delle Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche e di maggiore rilevanza, sia per l'avanzamento delle conoscenze scientifiche nel settore che per la loro rapida traslazione al territorio.

Per prima cosa, il GdL ha ritenuto opportuno condurre **un'analisi sui punti di forza e di debolezza** dello stato della ricerca farmacologica e farmaceutica nazionale (Sezioni 2.1 e 2.2), e proporre alcune misure migliorative generali (2.3).

Il GdL ha stabilito quindi una **gerarchia di priorità** delle tematiche da affrontare nel PNR 2021-2027, concentrandosi in particolare sugli argomenti evidenziati in blu nella tabella qui sotto per gli impatti attesi EU:

EU3	Tackling diseases and reducing disease burden	Health care providers are able to tackle diseases (infectious diseases, including poverty-related and neglected diseases, non-communicable and rare diseases) and reduce the disease burden on patients effectively thanks to better understanding of diseases, using more effective and innovative health technologies and better ability and preparedness to manage epidemic outbreaks
EU5	Unlocking the full potential of new tools, technologies and digital solutions for a healthy society	Health technologies, new tools and digital solutions are applied effectively thanks to their inclusive, secure and ethical development, delivery, integration and deployment in health policies and health and care systems

Per ognuno degli argomenti identificati, è stata condotta un'analisi SWOT, definendone:

- (a) i punti di Forza (Strengths),
- (b) i punti di Debolezza (Weaknesses)
- (c) le Opportunità (Opportunities) e
- (d) le Minacce (Threats)

Il GdL ha proceduto poi alla stesura di relazioni coincise su ognuno degli argomenti prescelti, e all'articolazione di interventi specifici da attuare nel periodo 2021-2027. Sia per l'analisi SWOT che per la stesura delle articolazioni, il GdL ha tenuto in considerazione la risposta del settore all'emergenza sanitaria rappresentata dalla pandemia di SARS-COV-2 che ha colpito l'Italia nei primi mesi del 2020, facendo tesoro delle azioni positive messe in atto in questa occasione e al tempo stesso delle lacune e dei problemi da risolvere per permettere una più pronta ed efficiente risposta ad una eventuale seconda ondata di contagi e a future pandemie.

Infine, le articolazioni scelte sono state condivise e integrate con quelle proposte dagli altri sotto-ambiti Salute e dagli altri Grandi ambiti del PNR 2021-2027.

⁷⁷ Le frasi e i termini riportati nel testo in **grassetto rosso** si riferiscono ai Topic dei Call 2021-2022 previsti nell'ambito del programma **Horizon Europe-HEALTH** della Commissione Europea.



Premessa

La premessa al documento raccoglie le istanze di documenti presentati pubblicamente da Società scientifiche e anche dall'Accademia dei Lincei che evidenziano come in Italia la giusta competizione tra i propri Ricercatori e quelli degli altri Stati della EU sia ostacolata da regolamenti inerenti la sperimentazione animale presenti nel nostro Paese.

Nel 2010 la EU emanava una Direttiva (2010/63) allo scopo di assicurare condizioni di ricerca analoghe in tutti i Paesi della Comunità. Il nostro Paese attese 4 anni prima di emanare un Decreto Legislativo (26/2014) che recepisce le direttive UE il quale, tuttavia, ha recepito le stesse in maniera difforme, il che ha comportato l'avvio di una procedura di infrazione a carico dell'Italia. Il Decreto oltre a proibire specifici esperimenti sugli animali (in particolare studio di xenotrapianti e sostanze d'abuso) ha introdotto delle procedure di autorizzazione all'utilizzo degli animali nella ricerca, che essendo regolate da una serie di passaggi burocratici tra enti diversi (Organismo Preposto al Benessere degli Animali-OPBA, Istituto Superiore di Sanità-ISS e Ministero della Salute) richiedono tempi lunghi (fino a molti mesi) non compatibili con le tempistiche rapide proprie dell'attività di ricerca. Successivi interventi dei Governi dal 2014 ad oggi hanno sospeso l'operatività del Decreto per quanto concerne i divieti relativi alla sperimentazione su xenotrapianti e farmaci. Questa sospensione, che ci porta in una procedura di infrazione con la EU, però, scadrà alla fine del 2020 rendendo impossibile la programmazione di esperimenti futuri e la partecipazione a bandi competitivi dell'EU per il finanziamento di progetti di ricerca in questi ambiti, ponendo i ricercatori italiani in condizioni di svantaggio ma anche di manifesta inaffidabilità nei confronti dei colleghi di altri paesi della Comunità Europea. Questo, precluderà presto all'accesso a fondi comunitari, rendendo ancora più difficile la situazione della ricerca (Università, Enti Pubblici di Ricerca-EPR, Policlinici, IRCCS, Imprese Biotech etc.), di tanti lavoratori e ricercatori.

La recente introduzione del così detto "decreto tariffe" del 27 marzo 2019 ha ulteriormente aggravato la situazione, stabilendo una tariffazione per le pratiche amministrative relative alla sperimentazione con uso di animali tra le più alte in Europa, a fronte di un sistema di valutazione lento e burocratizzato che va ben oltre i tempi previsti dallo stesso D.Leg 26/2014 (40 giorni lavorativi).

Di interesse la recente (agosto 2020) relazione alle Camere del Ministero della Salute, nella quale si ribadisce come, fermo restando il pieno rispetto dell'attuale normativa, la sperimentazione animale è, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, insostituibile e obbligatoria per lo sviluppo delle nuove terapie (<https://www.research4life.it/universita-prorettori-per-la-ricerca-su-test-animali-importante-posizione-ministero-salute/>).

Di seguito riportiamo alcune osservazioni più specifiche sulle limitazioni nella sperimentazione animale che mettono i ricercatori italiani in posizione di inferiorità rispetto ai ricercatori degli altri paesi Europei. In particolare si chiede che vengano rimossi i divieti del punto a) e modificate le procedure autorizzative del punto b):

- a. Divieti all'utilizzo di animali da esperimento per lo studio di:
 - xenotrapianti, incluse anche procedure di larga applicazione, quali la generazione di valvole cardiache ibride attualmente utilizzate in cardiocirurgia
 - sostanze d'abuso; per i nuovi farmaci devono essere sempre valutate l'eventuale capacità di indurre dipendenza e gli effetti psico-fisici provocati dalla cessazione della loro somministrazione (astinenza), in quanto la maggior parte dei farmaci possono passare dal sangue al cervello. Lo studio delle sostanze d'abuso risponde al target 3.5 del Goal SALUTE E BENESSERE, all'interno dei 17 Obiettivi di Sviluppo Sostenibile dettati dall'Agenda 2030 delle Nazioni Unite. Il fatto che alcol e nicotina siano sostanze legali (monopolio di Stato), costituisce una inderogabile motivazione etica per lo studio dei loro effetti sulla salute umana.
- b. Procedure autorizzative, per le quali si chiede:
 - la concessione, come in tutti i paesi della EU, di maggiori responsabilità all'organismo preposto al benessere degli animali (OPBA) interno agli atenei.
 - l'evasione delle pratiche da parte dell'ISS e MUR non avviene di norma entro i 40 giorni lavorativi, come esplicitamente previsto dal decreto. Questo termine deve essere rispettato o in alternativa, deve essere utilizzato il parere dell'OPBA.



- l'eliminazione dell'attestazione di disponibilità fondi, in quanto non prevista dal decreto. Inoltre, alcuni enti/associazioni (es: AIRC) richiedono che l'autorizzazione alla sperimentazione sia già in essere prima di erogare i fondi per la ricerca, creando un circolo vizioso.

Analisi dello stato dell'arte nell'ambito delle Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche e possibili interventi migliorativi

Punti di forza

Il quadro globale dell'ambito tematico delle **Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche** nazionale presenta nel suo insieme aspetti potenzialmente promettenti sia nel settore della ricerca preclinica che della ricerca clinica specialmente per quanto concerne:

- L'**alto livello di qualità della ricerca** nelle scienze della vita e nella biomedicina. L'Italia è terzo paese europeo per quantità della Ricerca negli ultimi 5 anni (fonte Scopus) e sesto paese europeo (decimo al mondo) per impatto (H-index) della produzione scientifica (fonte Scimago)
- le **elevate qualificazioni scientifiche** dei ricercatori presenti nei dipartimenti universitari, negli Enti Pubblici di Ricerca (EPR), IRCCS pubblici e privati, Fondazioni sanitarie e Centri ospedalieri del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Questo aspetto qualificante della ricerca nell'Ambito Tematico a livello nazionale è testimoniato negli ultimi decenni dalla buona produzione scientifica e dagli **elevati indici bibliometrici** dei ricercatori italiani dell'ambito di interesse
- l'**elevato grado di formazione** dei Dottorati di Ricerca e di percorsi Post-dottorato in ambito Farmaceutico/Farmacologico (Facoltà di Medicina, Farmacia, CTF, Biologia e Biotecnologie), e di poli di eccellenza ospedalieri ed universitari già attivi
- l'**adeguato numero di Start-up e Spin-off** operanti nel settore delle Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche
- il numero adeguato e l'**elevata competenza di gruppi di ricerca clinica** competenti nelle sperimentazioni di Fase II e Fase III
- la **qualificazione e capacità di coordinamento nazionale dei Comitati Etici** coinvolti nella valutazione della Sperimentazione Clinica dei farmaci di Fase I, Fase II e Fase III.

Punti di debolezza

Nel Paese persistono fattori organizzativi, legislativi, normativi e culturali, che in parte riducono l'efficacia produttiva. Tra questi appaiono di maggiore rilevanza i seguenti:

- la **lentezza nelle procedure di approvazione di protocolli di ricerca preclinica** che prevedono l'impiego di animali di laboratorio e la **mancata armonizzazione con la normativa europea** (si veda: 1.2 Premessa)
- la **limitata attitudine** dei ricercatori universitari e degli enti pubblici **al trasferimento tecnologico** dei risultati ottenuti nella ricerca preclinica farmaceutica e farmacologica
- la **ridotta sopravvivenza temporale di Start-up e Spin-off** operanti nel settore che limita il numero di prodotti in sviluppo che raggiungono la fase di interesse commerciale
- la migrazione di ricercatori con alta formazione tecnologica e scientifica ("**Brain Drain**") di settori strategici per le scienze farmaceutiche e farmacologiche verso altre nazioni Europee e Nordamericane come conseguenza delle difficoltà occupazionali nel comparto pubblico e privato dell'ambito tematico di interesse, e, al contempo, difficoltà ad attrarre in maniera competitiva ricercatori qualificati dall'estero
- la **scarsa mobilità** dei ricercatori che rimangono in Italia, legata alla bassa propensione a muoversi sul territorio nazionale anche per ostacoli socio-economici o legati al ruolo di genere
- la **scarsa propensione** dei ricercatori pubblici **a proteggere con brevetti i prodotti della propria ricerca**, in parte dovuta a carenza di facilitazioni procedurali nelle istituzioni di ricerca e a mancato riconoscimento, in termini di carriera e incentivazioni economiche, dell'impegno del ricercatore/docente in questo ambito



- g. la **carenza di collaborazioni** strette, organiche e bidirezionali tra centri di ricerca industriali e centri di ricerca pubblica tese allo sviluppo di progetti comuni di ricerca traslazionale
- h. la **scarsa tendenza a rafforzare i centri di ricerca pubblica** per creare una massa critica di risorse infrastrutturali, scientifiche e umane di eccellenza, e la bassa incentivazione alla creazione di *task force* fra unità di ricerca universitarie, degli EPR, IRCCS e strutture di eccellenza del SSN
- i. la **dispersione dei fondi di ricerca** a livello centrale fra diversi organi governativi e ministeri eroganti le risorse e la **limitazione nell'accesso** ai finanziamenti per ricercatori appartenenti ad enti diversi
- j. la **limitata incentivazione dell'innovazione** nel settore farmaceutico e farmacologico pubblico ed industriale attraverso l'impiego di tecnologie e nuovi modelli organizzativi
- k. la **scarsa presenza** sul territorio nazionale **di industrie farmaceutiche** che sviluppino e producano farmaci, in particolare quelli biotecnologici efficaci clinicamente in settori strategici per la salute umana, quali malattie oncologiche, immunologiche, e del SNC, i quali ormai rappresentano circa il 32% della quota di mercato.

Possibili interventi migliorativi generali

Il GdL propone i seguenti interventi:

- a. Promuovere, attraverso il PNR 2021-2027, bandi per progetti di ricerca traslazionale tra Enti di ricerca pubblica (Università, EPR, IRCCS), privati *no profit* (Fondazioni sanitarie, Fondazioni dei pazienti) e, ove necessario, *profit* (centri di ricerca industriali, biotech, imprese), che operando secondo modelli *multi-stakeholder* condividano progettualità, profitti e rischio per realizzare **progetti congiunti di ricerca di eccellenza** e per la **trasformazione**, in tempi brevi, **dei risultati della ricerca in prodotti commerciabili nel settore sanitario**
- b. Potenziare gli investimenti per sviluppare e rendere sostenibili per l'intera popolazione **nuove terapie farmacologiche innovative** ed efficaci attraverso l'impiego di approcci integrati, quali genomica funzionale, analisi dei big data, medicina personalizzata e di precisione, e tecnologie digitali, contribuendo, così allo sviluppo sostenibile del Sistema Sanitario Nazionale e alla riduzione di tempi e costi di ospedalizzazione
- c. **Semplificare le procedure** burocratiche di **gestione amministrativa e scientifica** dei fondi ricerca non solo a livello centrale ma anche a livello dei singoli atenei, EPR e IRCCS, incentivando anche, ove necessario, l'aggregazione degli uffici/direzioni di ricerca delle singole strutture
- d. Accelerare le procedure di **approvazione dei protocolli di ricerca preclinica** che prevedono l'impiego di animali di laboratorio da parte del Ministero della Salute e dei Comitati periferici etici sulla sperimentazione animale, con allineamento immediato alla legislazione europea (si veda: Premessa)
- e. **Rafforzare** con interventi finanziari **i centri di ricerca pubblica** per creare una massa critica di risorse infrastrutturali e di risorse umane di eccellenza
- f. **Potenziare i "Patent e Technology Transfer Office"** di Atenei e EPR e facilitarne l'accesso ai ricercatori per proteggere i prodotti di ricerca innovativi e di potenziale trasferibilità clinica, tutelando e valorizzando la proprietà intellettuale e promuovendo lo sviluppo di nuove idee/brevetti/prototipi da licenziare a Parti Terze interessate
- g. Creare condizioni ambientali e di intervento finanziario che rendano attraenti **insediamenti industriali** di industrie farmaceutiche con "pipeline" di produzione, ricerca e sviluppo di farmaci nel settore biotecnologico sul territorio nazionale
- h. Perseverare e rafforzare le attuali normative, meritoriamente implementate dal MUR negli ultimi anni, per il **reclutamento di eccellenti giovani ricercatori e docenti** provenienti da strutture universitarie e enti di ricerca europee ed extraeuropee di eccellenza.
- i. Potenziare e stabilizzare nella ricerca pubblica la figura del **Tecnologo** dedicato espressamente al trasferimento/scambio della conoscenza (Knowledge Transfer/Exchange *manager*), all'implementazione e aggiornamento delle strumentazioni e piattaforme tecnologiche (*infrastructure manager*) e all'analisi informatica dei dati (*data analyst e data manager*).

Per intervenire in maniera efficace sulle difficoltà di trasferimento tecnologico, il GdL TECNOLOGIE FARMACEUTICHE E FARMACOLOGICHE propone di attivare una **AZIONE** specifica **A VALENZA NAZIONALE** e un **PROGRAMMA QUADRO STRATEGICO (PQS)** per l'**incentivazione al trasferimento delle**



conoscenze, focalizzati su interventi trasversali di utilità per l'ambito SALUTE (ma non solo) che trovino forte sinergia con le linee di finanziamento di Horizon Europe e con le strategie adottate dall' **European Innovation Council**. Si propone che entrambi questi strumenti siano estesi all'intera durata del PNR 2021-27.

Azione a valenza nazionale

Il Programma nazionale di incentivazione al trasferimento delle conoscenze

Per implementare il trasferimento delle scoperte generate dalla ricerca fondamentale alla clinica o all'industria per lo sviluppo di nuovi device diagnostici/prognostici e di nuove terapie, e, più in generale, lo scambio bidirezionale di conoscenza fra EPR/atenei e portatori d'interesse del territorio, il GdL propone un'**AZIONE A VALENZA NAZIONALE** consistente in interventi regolatori e di indirizzo che non assorbono risorse del PNR ma vedono il MUR operare accanto al Ministero della Salute, al MEF (o altri Ministeri competenti) per creare migliori condizioni di lavoro per la ricerca italiana. In particolare, questa Azione prevede facilitazioni (ad es, riduzione temporanea dell'attività didattica e dei compiti di servizio) e incentivi concreti di tipo economico o spendibili nella progressione di carriera per i ricercatori che generano o importano innovazione. Va anche incentivata e regolamentata la partecipazione diretta di atenei e EPR alla valorizzazione dei propri brevetti, studiando nuovi modelli di condivisione del rischio e del profitto idonei ad istituzioni pubbliche. È infine importante implementare le politiche fiscali di vantaggio per gli inventori pubblici e semplificare sistemi contrattuali e procedure (oggi spesso differenti da ente a ente) per deposito, gestione e negoziazione di titoli.

Programma quadro strategico

Quick Transfer of Knowledge (QTK) for citizens

QTK è un PROGRAMMA QUADRO STRATEGICO esteso all'intera durata del PNR 2021-27 che trova forte sinergia con le linee di finanziamento di Horizon Europe e con le strategie adottate dall'European Innovation Council. Per questo e per gli altri Programmi Quadro Strategici proposti nell'ambito del PNR 2021-2027, si auspicano significativi allineamenti e sinergie di finanziamento tra i diversi Ministeri che promuovono ricerca e innovazione nel campo della Salute (MUR, Ministero della Salute, MISE, MID ecc.) e con le Regioni, al fine di rendere sempre più coerenti gli investimenti su ricerca e innovazione nel settore e incentivare la collaborazione fra soggetti pubblici ed imprese nel nostro Paese.

In particolare, *QTK for citizens* vuole impostare un piano pluriennale di lavoro volto a sperimentare **nuovi modelli di gestione dell'innovazione** in grado di:

1. **facilitare l'imprenditorialità** degli scienziati operanti negli atenei e negli EPR pubblici attraverso iniziative di *scouting* condotte in collaborazione con enti no profit e profit interessati allo sviluppo dei loro trovati;
2. **favorire**, anche con finanziamenti *ad hoc*, **le partnership pubblico-private** finalizzate alla valorizzazione di brevetti già esistenti prodotti negli enti pubblici (sviluppo sponsorizzato) e/o al deposito di nuovi brevetti congiunti con privati (ricerca sponsorizzata);
3. **stimolare la creazione di nuove imprese** e spin off finalizzate alla trasformazione (proof-of-concept) dei risultati delle ricerche in prodotti, servizi e modelli di sviluppo di valore commerciale licenziabili a terzi e immediatamente usufruibili dal territorio;
4. **ridurre il tasso di mortalità delle nuove imprese** avviate dai ricercatori pubblici, anche in collaborazione con privati, nella fase che viene tipicamente indicata come "Death Valley";
5. facilitare l'acquisizione, da parte di atenei e EPR, di conoscenze, competenze e nuove tecnologie da aziende, istituzioni e portatori di interesse locali, in una nuova visione più attuale di scambio bidirezionale della conoscenza (Knowledge Exchange) e di colloquio continuo tra tutti gli attori del territorio.

Il programma coinvolge tutti i portatori di interesse (ricercatori nella loro veste di inventori e imprenditori, ricercatori dei processi di innovazione e dei modelli di gestione delle nuove imprese, associazioni dei pazienti, istituzioni e finanziatori). Si tratta quindi di un PQS a ponte fra il MUR, il MEF e il Ministero della Salute, che per sua natura,



potrebbe essere sviluppato anche in altri ambiti oltre a quello della SALUTE coinvolgendo gli altri Ministeri competenti. Questo PQS trova corrispondenza nei filoni individuati come ambito chiave di ricerca per Horizon Europe e potrà quindi prevedere sinergie di finanziamento e/o logiche applicative locali.

Per il perseguimento dei suoi obiettivi strategici, sono previsti il finanziamento di progetti giudicati realmente innovativi mediante azioni di coordinamento e supporto ispirati a finalità e strumenti già individuati dall'European Innovation Council (EIC) (EIC Pathfinder Pilot, EIC Accelerator Pilot, <https://ec.europa.eu/research/eic/index.cfm>), adattandoli al territorio nazionale. In particolare, saranno realizzate (e ne sarà studiata l'efficacia) azioni di *business coaching* e *business acceleration*, che prevedano, a fronte della concessione di un finanziamento a step progressivi, l'affiancamento, per ogni progetto selezionato, di un esperto (*coach*) in grado di guidare il team di scienziati alla valorizzazione del loro trovato, fornendo l'accesso agli asset necessari allo sviluppo del progetto e al raggiungimento di specifici obiettivi intermedi caratterizzati da decisioni "go-no go".

Di particolare interesse per il GdL è l'**innovazione clinica**, che ha un grande impatto sul benessere dei cittadini, perché, oltre a generare progresso e lavoro, genera salute, anche oltre i confini nazionali. Tuttavia, chi identifica la soluzione innovativa spesso non è in grado di trasformarla in modo autonomo in prodotto commerciale, in quanto lo sviluppo di un nuovo farmaco richiede risorse estremamente ingenti. In questo ambito, il PQS deve incentivare l'implementazione della fase delle ricerche mirata a comprendere precocemente se il nuovo potenziale farmaco possa indurre effetti collaterali, anche rari, non evidenziabili nelle fasi della sperimentazione clinica fino alla fase III, ma che si potranno manifestare durante la fase post-marketing. Questo obiettivo potrà essere realizzato valutando in contemporanea l'effetto del potenziale farmaco in diversi modelli sperimentali (quali cellule in coltura, organoidi e modelli animali) attraverso tecniche omiche, con successiva analisi bioinformatica dei dati generati (si vedano in proposito le Sezioni 4 e 5, e le Articolazioni 6 e 8). Questo approccio porterà a ridurre il numero dei farmaci che vengono ritirati dal commercio a causa dell'incidenza di gravi effetti collaterali non previsti, vanificando anni di lavoro e capitali investiti.

Infine, il GdL condivide con gli altri sottoambiti SALUTE la necessità della revisione e potenziamento della figura del TECNOLOGO attraverso l'AZIONE A VALENZA NAZIONALE **"Il programma straordinario di reclutamento di tecnologi per la ricerca in ambito salute"**.



MALATTIE INFETTIVE E NEGLETTATE

Tackling diseases and reducing disease burden (Impatto atteso EU3)

Analisi SWOT

MALATTIE INFETTIVE E NEGLETTATE	
Analisi SWOT. Ambito Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche	
Punti di forza (S)	Punti di debolezza (W)
<p>Generali</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sono attivi dal 2017 il Piano Europeo “A European One Action Plan against Antimicrobial Resistance” e il Piano Nazionale Italiano di Contrasto - dell’Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-20201. Nel 2019 il Gruppo di Coordinamento inter-agenzie sulla Resistenza Antimicrobica (IACG) attraverso il rapporto “No Time to Wait. Securing the future from drug-resistant infections”, ha chiesto un’azione immediata, coordinata e ambiziosa per scongiurare una potenziale crisi determinata dalla resistenza microbica ai farmaci <p>In relazione alla epidemia COVID19</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incremento dell’Open Access alle riviste scientifiche per rendere disponibili i dati delle ricerche su SARS-Cov-2 e la malattia associata, COVID-19 - Nuove proposte di riposizionamento di molecole utilizzate in altre patologie - Finanziamenti ad hoc e approvazioni degli studi preclinici e clinici da parte dei Comitati Etici e di AIFA resi disponibili in tempi brevi per ricerche su SARS-Cov-2 e COVID-19 - Presenza, in Italia, di un modello virtuoso di cooperazione fra università, centri di ricerca e aziende private: il consorzio Excalate4COV3 finanziato da H2020, dove al centro del progetto vi è la piattaforma di supercalcolo più performante al mondo, capace di valutare 3 milioni di molecole al secondo da una “biblioteca chimica” di 500 miliardi di molecole di interesse in ambito virologico e farmacologico 	<p>Generali</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sottovalutazione dell’enorme portata della minaccia delle malattie infettive per il nostro Paese - Carenza di un piano strategico nazionale mirato alle malattie infettive - Carenza di un sistema efficiente di approvvigionamento di farmaci per le malattie neglette, soprattutto in caso di emergenza - Mancanza nel Paese di un sistema a supporto del trasferimento tecnologico - Marcato aumento in questi ultimi anni del rischio di introduzione di nuovi patogeni a causa della mobilità umana, dei fenomeni migratori e dei cambiamenti climatici. - Consumo di antibiotici in Italia ancora superiore alla media europea⁴ nonostante il trend in riduzione <p>In relazione alla epidemia COVID19</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limitato numero di farmaci antivirali - Limitato numero e difficoltà nella generazione di vaccini contro le malattie virali pandemiche - Diffusione della cultura AntiVax superiore rispetto ad altri Paesi della EU
Opportunità (O)	Minacce (T)
<p>Generali</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definizione di un vero e proprio piano pandemico nazionale ed europeo - Aumento di consapevolezza dei cittadini nel campo del rischio d’infezione - Creazione di un database di sequenze di virus e batteri circolanti in Italia aperto all’intera comunità scientifica - Messa a punto di modalità rapide ed innovative per il monitoraggio della presenza di agenti infettivi in saliva o altri campioni biologici - Accelerazione dello sviluppo dei piani d’azione nazionali e 	<p>Generali</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentrazione eccessiva e disequilibrio tra i finanziamenti nazionali su malattie infettive e tutte le altre patologie - Potenziale dispersione di risorse umane verso paesi esteri - Numero di infezioni complicate dalla crescente resistenza antimicrobica che potrebbe rappresentare un pericolo sempre più grave⁵ <p>In relazione alla epidemia COVID19</p> <ul style="list-style-type: none"> - Difficoltà nella previsione dell’efficacia delle



<p>internazionali per combattere la resistenza antimicrobica in ambito One Health</p> <ul style="list-style-type: none"> - Creazione di reti di sorveglianza sentinella su base nazionale - Implementazione delle competenze interdisciplinari nella prevenzione e cura delle malattie infettive: mediche, sociali, ambientali, psicologiche - Rafforzamento della cooperazione internazionale con i Paesi emergenti e a basso reddito <p>In relazione alla epidemia COVID19</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potenziamento delle tecnologie di intelligenza artificiale e High Performance Computing (HPC) per lo screening di biblioteche molecolari e l'identificazione rapida di farmaci ad alto potenziale terapeutico. 	<ul style="list-style-type: none"> - nuove terapie nei confronti degli agenti infettivi a causa dell'elevata mutabilità degli stessi - Difficoltà oggettive e tempistica lunga per la realizzazione di vaccini sicuri ed efficaci
---	---

1. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf
2. https://www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6
3. <https://www.exscalate4cov.eu/>
4. (AIFA, L'Uso degli Antibiotici in Italia-Rapporto Nazionale anno 2018; http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2894_allegato.pdf)
5. https://www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6

Sulla base dei risultati dell'analisi SWOT sopra riportata, il GdL ha elaborato le seguenti articolazioni:

Articolazione 1. Studio delle interazioni fra ospite, agente patogeno e fattori ambientali e comportamentali come con-cause delle malattie infettive

La recente pandemia da SARS-CoV-2 ha dimostrato che per fronteggiare l'emergenza è necessario acquisire in tempi brevi dati sulla genetica virale, sull'interazione del virus con l'ambiente, la sua capacità di trasmissione nella popolazione e quindi la sua patogenicità. Di uguale importanza è lo studio dell'interazione tra gli agenti infettivi e il sistema immunitario, inclusa la capacità dei microrganismi di amplificare e perpetuare risposte autoinfiammatorie utilizzando diversi meccanismi, fra cui il mimetismo molecolare, l'attivazione bystander, la diffusione di epitopi, e indurre malattie autoimmuni in soggetti geneticamente predisposti.

L'immunizzazione e la vaccinazione rimangono tra i migliori investimenti in salute perché nonostante il percorso verso la scoperta e implementazione dei vaccini sia lungo e richieda investimenti costanti, dei vaccini beneficiano non solo coloro che sono vaccinati, ma l'intera comunità. I benefici dei vaccini sono economici ma anche di educazione verso la salute e interessano tutti gli stadi della vita: bambini (es. morbillo, polio etc.), adolescenti (es. HPV, meningite), anziani (es. influenza, polmonite batterica) e più in generale qualunque periodo della vita. I programmi di prevenzione devono quindi restare una priorità.

Sulla base di quanto sopra esposto, si auspica in questo ambito, le seguenti priorità:

- Implementare la ricerca in ambito di genomica e proteomica microbica al fine di identificare le sequenze virali o batteriche circolanti nei diversi focolai epidemici, sequenze intere o porzioni di esse, incluse le eventuali varianti, e caratterizzarne il ciclo replicativo. Per ogni patogeno è necessario caratterizzare le proteine non strutturali a funzione enzimatica.



- È inoltre importante determinare fattori genetici o elementi di regolazione dell'espressione dell'informazione genica associati a diverso esito e all'evolversi dell'infezione.
- Identificare per ogni patogeno i meccanismi alla base della capacità di eludere il sistema immunitario, sia innato che adattativo, o di attivarlo in maniera aberrante perpetuando fenomeni autoinfiammatori e autoimmuni. Questi dati, insieme ai dati genetici virali, permetteranno di prevedere anche se la copertura immunitaria acquisita potrà essere efficace verso successive ondate epidemiche e saranno di particolare utilità nello **sviluppo preclinico e clinico di immunoterapie e di vaccini next generation**.
- In linea con le politiche di Open Access internazionali, rafforzare **l'implementazione di un data base, aperto all'intera comunità dei ricercatori preclinici e clinici, delle sequenze virali o batteriche circolanti** nelle regioni più colpite e dei focolai epidemici, siano esse intere o porzioni del patogeno in studio, incluse le eventuali diverse varianti. In questo modo si potrà aggiornare la comunità scientifica in modo continuo sull'evolversi dell'infezione e individuare eventuali elementi prognostici per la **pianificazione di una perfezionata sorveglianza sanitaria delle pandemie e degli interventi terapeutici nelle aree a maggiore richiesta di assistenza sanitaria**.

Impatti attesi

Queste ricerche permetteranno:

- La realizzazione di database Open Access di sequenze di virus e batteri circolanti in Italia aperti all'intera comunità scientifica
- La conoscenza delle determinanti patogenetiche dei microrganismi infettivi utili alla identificazione di bersagli terapeutici, terapie anticorpali e vaccini per fronteggiare future pandemie

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Questi obiettivi si integrano con articolazioni dell'ambito SALUTE, sottoambiti Generale, Biotecnologie e Tecnologie per la Salute.

Key Performance Indicators

1. Aumento dei dati resi disponibili dai ricercatori italiani in Open Access su sequenze genetiche e proteiche di microrganismi patogeni per l'uomo e/o per l'ecosistema, circolanti in Italia e nel mondo.
2. Aumento delle conoscenze scientifiche su meccanismi di interazione fra microrganismi patogeni e ambiente nelle zoonosi
3. Aumento delle conoscenze scientifiche su interazioni microrganismo e sistema immunitario
4. Identificazione di nuovi target terapeutici per lo sviluppo di farmaci, anticorpi monoclonali e vaccini, e maggiori conoscenze su target già noti
5. Numero e qualità di pubblicazioni scientifiche peer-reviewed censite su Pubmed/anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-27 in ambito di microbiologia preclinica e clinica.
6. Numero di brevetti depositati relativamente a target farmacologici/terapeutici per le malattie infettive.
7. Numero di spin-off e start-up avviate/potenziatae per la produzione di microrganismi, sequenze genetiche e proteine microbiche, facenti parte dell'indotto del settore farmaceutico.

Articolazione 2. Messa a punto di modalità rapide ed innovative per monitorare la presenza di agenti infettivi nei campioni biologici, al fine di avviare terapie precoci, campagne di screening e studi di dinamica epidemiologica

Nella prospettiva di successive onde pandemiche che possano propagarsi verso il nostro Paese, e nella necessità di non poter interrompere le connessioni nazionali ed internazionali, è necessario sviluppare modalità rapide ed



innovative per il monitoraggio istantaneo della presenza dell'agente infettivo in campioni di saliva e/o tamponi nasali e/o faringei, e/o in campioni biologici da altri distretti corporei facilmente accessibili. L'analisi di marcatori di infezione, come di immunità acquisita, in pazienti e soggetti asintomatici e pauci-sintomatici, consentirà di tracciare la diffusione dell'agente microbico e intraprendere precocemente a livello nazionale strategie terapeutiche e profilattiche.

Queste azioni andranno associate al rafforzamento della cooperazione internazionale in particolare con i Paesi emergenti. Servirà quindi mettere a punto nuove tecnologie a supporto della medicina dei viaggi e delle migrazioni che permettano, ad esempio, il monitoraggio istantaneo delle persone in arrivo in aeroporti, stazioni ferroviarie e/o di autobus o anche all'ingresso di locali e più generalmente ambienti pubblici dove si possono prevedere assembramenti.

Sulla base di quanto sopra esposto, si auspicano in questo ambito, le seguenti priorità:

- Contribuire incessantemente allo sviluppo di tecnologie che consentano di attuare un vero e proprio **piano pandemico** attraverso la creazione di **reti di sorveglianza (sentinelle) coordinate su base nazionale** e l'avvio di **piani d'azione internazionali per la cooperazione con i Paesi emergenti e a basso reddito, quali l'Africa subsahariana, in ambito One Health.**
- **Sviluppare tecnologie di Intelligenza artificiale per il monitoraggio delle cure**
- Sviluppare test molecolari rapidi ad alta sensibilità e specificità per il monitoraggio della presenza di agenti infettivi in saliva o altri campioni biologici, insieme ai test sierologici innovativi, per gli studi di dinamica epidemiologica
- Sviluppare device diagnostici point-of-care che garantiscano la rapida identificazione dei meccanismi di patogenicità e di trasmissione degli agenti infettivi, consentano di fronteggiare future pandemie (EU₃) e promuovere comportamenti più salutari per la prevenzione e il trattamento farmacologico di queste malattie (EU₁).

Impatti attesi

Queste ricerche permetteranno di:

- Identificare tempestivamente agenti infettivi nuovi o già noti, monitorarne la presenza e la trasmissione, così come l'efficacia della copertura immunitaria acquisita. Prevenire successive ondate epidemiche attraverso il potenziamento della sorveglianza sanitaria e l'avvio immediato delle terapie.
- Sviluppare il potenziale di nuovi strumenti di digital health e di intelligenza artificiale per il monitoraggio delle cure, la riduzione dell'impatto delle malattie su cittadini e sul SSN (EU₅), e per la salute dell'intera popolazione, con accesso a soluzioni di tipo preventivo sicure e a basso costo (EU₄).
- Aumentare la consapevolezza dei cittadini nel campo del rischio di infezione.
- Creare reti di cooperazione internazionale per il controllo rapido degli accessi al nostro Paese da parte di cittadini stranieri o di cittadini italiani in rientro da zone a rischio.

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Questi obiettivi si integrano con articolazioni dell'ambito SALUTE, sottoambiti Generale, Biotecnologie e Tecnologie per la Salute, con l'Ambito Clima, Energia, Mobilità Sostenibile e con l'Ambito Tecnologie Sostenibili, Agroalimentari, Risorse Naturali ed Ambientali, sottoambito Tematico 6.2 "Tecnologie Alimentari" per quanto riguarda la sorveglianza rapida delle patologie infettive emergenti con approccio integrato uomo-animale-ambiente.

Key Performance Indicators

1. Miglioramento del grado di integrazione delle reti nazionali di sorveglianza sanitaria
2. Riduzione della diffusione di malattie infettive provenienti da territori esteri o circolanti all'interno di focolai presenti sul territorio nazionale
3. Numero di test molecolari rapidi ad alta specificità e sensibilità sviluppati in Italia



4. Numero di test sierologici innovativi e rapidi, ad alta specificità e sensibilità sviluppati in Italia
5. Numero e qualità di pubblicazioni scientifiche peer-reviewed censite su Pubmed/anno
6. realizzati con finanziamento del PNR 2021-27 relative allo studio di prodotti innovativi per la diagnostica di malattie infettive.
7. Numero di brevetti depositati su prodotti di diagnostica innovativa per malattie infettive
8. Numero di spin-off e start-up avviate per lo sviluppo, produzione e commercializzazione di test diagnostici innovativi.

Articolazioni 3. Ricerca di molecole attive su agenti infettivi e sviluppo di anticorpi monoclonali e vaccini

La recente esperienza con SARS-COV-2 ha dimostrato come un'efficace terapia anti-infettiva debba prevedere l'uso contemporaneo di più farmaci mirati a bersagli diversi che operino con meccanismi sinergici. In attesa di un vaccino efficace per questo ed eventuali futuri patogeni, è fondamentale **rivitalizzare nel Paese la ricerca sugli agenti antimicrobici e antivirali**, sia potenziando gli studi di base nell'ambito della chimica farmaceutica per lo sviluppo di nuove forme chimiche e l'ottimizzazione di molecole lead, sia avvantaggiandosi dell'approccio di riposizionamento di farmaci già in uso per altre indicazioni terapeutiche (si veda anche: Articolazione 6).

Di particolare interesse in questo periodo dominato dalla pandemia COVID-19 è stato il repentino incremento dell'Open Access che ha reso disponibili i dati scientifici di ricerche su SARS-Cov-2 e la malattia associata, favorendo proposte di **riposizionamento di farmaci già utilizzati in altre patologie**, per i quali siano già disponibili i dati di sicurezza sull'uomo (si veda anche: Articolazione 6), a cui ha fatto seguito una significativa accelerazione nei processi di approvazione degli studi preclinici e clinici da parte dei Comitati Etici e di AIFA, e un incremento della disponibilità di finanziamenti ad hoc a livello nazionale e regionale per ricerche su COVID-19. Attraverso la collaborazione fra pubblico e privato, sarà fondamentale contribuire alla costruzione di una **piattaforma d'innovazione europea per il riposizionamento dei farmaci**. Un modello virtuoso di cooperazione fra università, centri di ricerca e aziende private, è rappresentato dal consorzio Excalate4COV <https://www.excalate4cov.eu/> finanziato da H2020. Nell'emergenza Covid-19, utilizzando una piattaforma europea di supercomputing per l'analisi di oltre 500 mld di molecole, sono stati ottenuti importanti risultati in ambito virologico e farmacologico, Fra i principali, vi sono la generazione di modelli basati sulla mappatura funzionale dell'intera sequenza di SARS-CoV-2, la mappatura sistematica delle cavità raggiungibili dai farmaci all'interno delle proteine di SARS-CoV-2 terapeuticamente rilevanti e, infine, l'identificazione del farmaco raloxifene, un modulatore dei recettori per gli estrogeni in uso per la cura dell'osteoporosi, quale promettente candidato al riposizionamento per la terapia anti SARS-CoV-2.

Oltre a permettere l'impiego quasi immediato di molecole già disponibili, lo **screening di librerie virtuali di potenziali farmaci** facilita anche l'individuazione delle molecole da modificare per la successiva neosintesi di composti innovativi dotati di attività terapeutica più specifica per l'agente infettivo in esame, e per la predizione del comportamento delle molecole in vivo (caratteristiche farmacodinamiche, metaboliche e di tossicità, e presunta attività antimicrobica, in particolare nei confronti di microrganismi responsabili di fenomeni autoinfiammatori e autoimmuni che cronicizzano) attraverso simulazioni in silico con approccio computazionale multi-livello (si veda anche: Articolazione 6).

L'esperienza acquisita con COVID-19 ha anche evidenziato l'importanza dell'uso di farmaci anti-infiammatori e antitrombotici atti a contenere la severità della malattia. Si ritiene quindi rilevante implementare l'armamentario terapeutico con nuovi e più sicuri agenti anti-infiammatori.

Nei programmi di prevenzione, **i vaccini devono restare una priorità** alla luce del fatto che la copertura vaccinale dura spesso per tutta la vita, rendendo il ritorno economico a loro legato molto maggiore dell'investimento iniziale. Tuttavia, essendo lo sviluppo di un vaccino lungo e complesso, dovranno essere previsti importanti investimenti pubblici e/o partnership pubblico-private ad hoc. In realtà, l'incremento della comunicazione tra tutti i paesi del mondo e l'immigrazione rendono ancora più urgenti le politiche vaccinali. È necessario ripensare a programmi di



educazione che coinvolgano ricercatori e divulgatori scientifici che possano aiutare a mantenere la dovuta fiducia e confidenza nei vaccini per evitare la diminuzione della copertura vaccinale, e fornire informazioni scientificamente corrette in periodi critici in contrasto con le campagne NO-VAX.

La migrazione dai paesi a basso reddito verso l'Europa, così come i viaggi internazionali, sta rendendo sempre più frequenti in Italia anche le **malattie tropicali neglette**, patologie infettive croniche associate alle condizioni di povertà. Queste coinvolgono certamente migranti e viaggiatori, ma anche i nostri anziani, spesso i soggetti più sensibili agli strongyloides. L'accesso a farmaci specifici, quali ivermectina, artesunato, praziquantel, dietilcarbamazina, primachina, pirimetamina ed altri ancora, è reso difficile dalla normativa che, classificando queste infezioni fra le malattie rare, pone gli agenti terapeutici fra i "farmaci orfani" generalmente indisponibili sul mercato italiano ed europeo.

È inoltre indispensabile continuare a sostenere la ricerca sull'**antibiotico-resistenza**. Il consumo di antibiotici in Italia, nonostante il trend in riduzione, è ancora superiore alla media europea. La crescente resistenza di molti microrganismi ai farmaci antimicrobici continua a rappresentare un grave pericolo nel nostro Paese e nel mondo. Questo nonostante dal 2017 siano attivi il Piano Europeo "A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance" e il Piano Nazionale Italiano di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Nel 2019, il Gruppo di Coordinamento inter-agenzie sulla Resistenza Antimicrobica (IACG) attraverso il rapporto "No Time to Wait. Securing the future from drug-resistant infections", ha chiesto un'azione immediata, coordinata e ambiziosa per scongiurare potenziali crisi determinate dalla resistenza microbica ai farmaci. Affrontare la diffusione della resistenza e della multi-resistenza antimicrobica nell'uomo non può prescindere dal considerare lo stesso rischio che si genera negli animali e nell'ambiente secondo l'approccio One-Health (<https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>). Il forte aumento delle concentrazioni antibiotiche negli ecosistemi naturali, come conseguenza delle attività umane (terapia umana e veterinaria, agricoltura), provoca la selezione di microrganismi resistenti agli antibiotici. Il fenomeno è legato alla capacità dei microrganismi ambientali, naturalmente resistenti agli antibiotici ("resistoma ambientale"), di trasferire geni di resistenza ad agenti patogeni umani attraverso il meccanismo della trasferimento genico orizzontale (si veda anche: ALLEGATO A). Similmente, va incentivata la "chimica verde" per ridurre l'impatto generale dei medicinali riversati nell'ambiente in conseguenza del loro uso umano o veterinario (si veda anche: ALLEGATO B).

Sulla base di quanto sopra esposto, si auspicano in questo ambito, le seguenti priorità:

- Sostenere le ricerche in ambito di Drug Discovery, partendo dallo screening di librerie molecolari per la selezione di farmaci promettenti mediante tecnologie di intelligenza artificiale, simulazione computazionale multi-livello della loro farmacocinetica e farmacodinamica, dell'interazione con bersagli molecolari caratteristici della cellula ospite e degli agenti microbici, anche allo scopo di riattivare i meccanismi endogeni di eliminazione del patogeno. L'interpretazione dei risultati di tali simulazioni, condotte con software di docking e dinamica molecolare, permetterà di stimare le probabilità di successo di nuovi farmaci nei successivi passaggi del processo di sviluppo.
- Potenziando la ricerca preclinica in ambito microbiologico, contribuire alla costruzione di una **piattaforma innovativa europea per il riposizionamento di farmaci candidati all'impiego in terapia antimicrobica**.
- **Incrementare lo sviluppo preclinico di immunoterapie next generation (T3.4 '22)** Gli studi di antigen profiling ed epitope mapping, seguiti da clonaggio, sovra-espressione e purificazione di antigeni sui quali testare i sieri dei pazienti consentiranno di sviluppare rapidamente anticorpi monoclonali e vaccini (oltre che kit diagnostici, si veda anche Articolazione 2).
- **Utilizzando le conoscenze sul rapporto patogeno-ospite e il ruolo del sistema immunitario nelle malattie infettive, avviare il processo vaccini 2.0.**
- Potenziare i programmi di educazione che coinvolgano ricercatori e divulgatori scientifici per mantenere la dovuta fiducia e confidenza nei vaccini, evitare la diminuzione della copertura vaccinale e fornire informazioni scientificamente corrette in periodi critici in contrasto con le campagne NO-VAX.
- Stipulare accordi specifici all'interno e al di fuori dell'Europa allo scopo di migliorare l'accesso ai farmaci orfani indispensabili al trattamento delle malattie neglette.



- Rinforzare i programmi esistenti attraverso piani d'azione nazionali ed internazionali per **combattere la resistenza antimicrobica** in ambito One Health (si veda Approfondimento in Appendice). È necessario attivare politiche di controllo nella prescrizione e nell'uso di questi farmaci così come della loro dispersione nell'ambiente. Sarà fondamentale dedicare investimenti allo studio e allo sviluppo di tecnologie per migliorare la degradazione degli antimicrobici nell'ecosistema.

Impatti attesi

Queste ricerche permetteranno:

- L'accelerazione del processo di repositioning di farmaci ad attività antimicrobica.
- L'accelerazione dei processi di identificazione e sviluppo di nuovi farmaci antimicrobici sostenibili e di elevata qualità (EU₄).
- La messa a punto di vaccini per la profilassi delle malattie infettive e loro promozione nella popolazione.
- L'incremento della disponibilità di farmaci orfani per le malattie neglette legate alla povertà (EU₃).
- La riduzione della prescrizione di antibiotici e un migliore controllo dei fenomeni di resistenza batterica.

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Questi obiettivi si integrano con articolazioni dell'ambito SALUTE, sottoambiti Generale e Biotecnologie, e con l'Ambito Tecnologie Sostenibili, Agroalimentari, Risorse Naturali ed Ambientali, sottoambito Tematico 6.2 "Tecnologie Alimentari" per quanto riguarda la resistenza agli antibiotici.

Key Performance Indicators

1. Incremento del numero di farmaci già utilizzati per altre malattie candidati al riposizionamento per l'attività antimicrobica
2. Incremento del numero di nuove molecole identificate ad attività antimicrobica
3. Incremento del numero di farmaci antimicrobici sul mercato
4. Diminuzione delle prescrizioni di antibiotici, in particolare da parte dei Medici di Base
5. Numero di vaccini in fase di sviluppo
6. Numero di vaccini in commercio
7. Riduzione della presenza sui media e dell'impatto sulla popolazione delle associazioni contrarie alle vaccinazioni
8. Aumento della distribuzione dei farmaci per le malattie tropicali e neglette in Italia
9. Numero e qualità di pubblicazioni scientifiche peer-reviewed censite su Pubmed/anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-27 relative allo studio di farmaci, anticorpi e vaccini.
10. Numero di brevetti depositati su farmaci, anticorpi e vaccini
11. Numero di spin-off e start-up avviate per lo sviluppo, produzione e commercializzazione di farmaci, anticorpi e vaccini.
12. Riduzione dell'incidenza delle malattie infettive in Italia



MALATTIE NON TRASMISSIBILI E RARE

Tackling diseases and reducing disease burden (Impatto atteso EU₃)

Introduzione e analisi SWOT

Data la complessità dell'argomento, il GdL ritiene opportuno premettere alcune considerazioni già condivise con il GdL del sottoambito Biotecnologie, ambito SALUTE. Infatti, nonostante i recenti progressi in ambito diagnostico e farmacologico e gli ingenti investimenti già effettuati in passato a livello nazionale e di Commissione Europea, **le malattie non trasmissibili e rare, incluse le malattie neoplastiche, cardiovascolari e neurodegenerative**, rappresentano ancora le principali cause di morte nel nostro Paese e in Europa.

Soprattutto di interesse per l'ambito farmaceutico e farmacologico, è necessario potenziare la ricerca di base nelle Neuroscienze (si veda anche Articolazione 3: Neuroscienze, Sottoambito Biotecnologie, Ambito SALUTE), e quindi sulle malattie psichiatriche e neurodegenerative, per fronteggiare l'emergenza che ancora caratterizza questi due settori.

Di interesse per l'ambito farmaceutico e farmacologico, sono anche le terapie chemioterapiche, convenzionali e non, per i malati oncologici, che si basano su farmaci dotati di elevata tossicità di cui non sono privi nemmeno i nuovi farmaci a bersaglio molecolare. Inoltre, per quanto riguarda le principali malattie cardiovascolari (ipertensione, aterotrombosi ecc.), un'elevata percentuale di pazienti è minimamente responsivo alle terapie disponibili, pur mantenendo i rischi di gravi effetti indesiderati causati dal trattamento. Ancora più grave è la situazione per la maggior parte delle malattie neurodegenerative, e per le demenze in particolare, per le quali non sono disponibili farmaci realmente risolutivi. Emerge quindi chiaramente **la necessità di un netto cambio di passo nell'impostazione degli studi finalizzati a modificare in maniera sostanziale il decorso delle malattie non trasmissibili e rare**.

Anche alla luce delle più recenti conoscenze nell'ambito della genetica, è necessaria un'accelerazione allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici indirizzati al superamento di quelli fin qui considerati. A tale scopo, il GdL ritiene necessari alcuni pre-requisiti fondamentali:

- una focalizzazione sempre maggiore delle **ricerche** su modelli che permettano di applicare i principi della biologia dei sistemi (*systems biology*) alla farmacologia (*systems pharmacology*), per una corretta valutazione delle modalità con cui gli agenti farmacologici influenzano il corpo umano come singolo sistema biologico complesso; questo approccio porterà ad individuare nuovi bersagli molecolari e nuovi pathway verso i quali indirizzare il disegno di nuove molecole, e contribuirà a migliorare le conoscenze sul meccanismo d'azione dei farmaci già esistenti e sulla loro tossicità;
- conferire priorità esclusiva alle ricerche condotte con metodi scientifici rigorosi e documentati in grado di produrre risultati condivisibili con, e riproducibili dall'intera comunità scientifica;
- fare tesoro dell'esperienza del passato relativa alla "**traslabilità**" all'uomo dei risultati degli studi preclinici condotti nei modelli animali, cellulari e tissutali di malattia, la cui analisi accurata ha sollevato criticità da indirizzare e risolvere per una impostazione scientifica e razionale degli studi stessi;
- una trasformazione dei **protocolli di cura** indirizzandoli non più sulla "malattia" in quanto entità nosologica indipendente ma sulla loro applicazione al singolo paziente, con l'obiettivo di migliorare l'efficacia dei farmaci e ridurre la tossicità.

In quest'ottica, il principale obiettivo di avanzamento della ricerca sarà lo sviluppo di una **medicina di precisione**, in cui la scelta dell'approccio terapeutico è effettuata in base a caratteristiche specifiche del singolo paziente. Obiettivi strumentali alla medicina di precisione saranno la ricerca su specifici **marcatori di malattia diagnostici e prognostici** e su **nuovi bersagli farmacologici individualizzati** su cui costruire il nuovo armamentario terapeutico. La personalizzazione della terapia consentirà di ridurre la dose e il numero di farmaci somministrati, e di conseguenza il rischio di tossicità associata alla poli-farmacoterapia, che ancora oggi rappresenta una delle principali cause di morte da farmaci. Nella medicina di precisione il trattamento viene scelto in base alle caratteristiche individuali. Essa si avvale degli enormi progressi delle tecniche analitiche che consentono di misurare la variabilità fenotipica dei singoli individui a livello di genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica (la cosiddetta



“panomica”). Si evidenzia inoltre la necessità di sviluppo di dispositivi elettromagnetici per monitoraggio, diagnosi e terapia.

Analisi SWOT

MALATTIE NON TRASMISSIBILI E RARE	
Analisi SWOT. Ambito Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche	
Punti di forza (S)	Punti di debolezza (W)
<ul style="list-style-type: none"> - Elevata qualità della ricerca pre-clinica italiana - Livello di competenze allineato agli standard europei nello sviluppo di sistemi innovativi di coltura in-vitro atti a complementare la sperimentazione animale - Adeguata capacità analitica e bioinformatica di valutare la variabilità fenotipica dei singoli individui a livello di genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica - Competenza nello sviluppo di biomarcatori che permetteranno di realizzare la medicina di precisione così da ridurre l'incidenza della tossicità dei farmaci e migliorarne l'efficacia - Capacità d'identificare nuovi bersagli farmacologici individualizzati su cui costruire il nuovo armamentario terapeutico - Disponibilità di nuove strategie per lo sviluppo di drug delivery per il direccionamento selettivo dei farmaci al sito d'azione - Adeguato numero di aziende spin-off in campo farmaceutico e biomedicale (oltre 22%, rapporto NETVAL 2018) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mancanza nel Paese di un sistema a supporto del trasferimento tecnologico - Lentezza nelle procedure di approvazione di protocolli di ricerca preclinica che prevedono l'impiego di animali di laboratorio - Limitata comunicazione tra i ricercatori pre-clinici e i clinici - Difficoltà per le start up a completare lo sviluppo dei loro prodotti fino allo stadio di interesse commerciale - Difficoltà dei ricercatori di base a verificare le loro scoperte in studi clinici per scarso accesso a fondi pubblici dedicati - Età elevata dei ricercatori dovuta a loro lunga precarizzazione nelle Università - Presenza limitata di figure professionali tecniche/tecnologiche in ambito accademico (es, data analyst, transfer manager, infrastructure manager) - Limitato sviluppo di reti inter-universitarie italiane e europee per lo scambio tecnologico e sperimentale - Dispersione sul territorio nazionale di, e difficoltà all'accesso a, infrastrutture per le valutazioni analitiche necessarie a realizzare le idee dei ricercatori.
Opportunità (O)	Minacce (T)
<ul style="list-style-type: none"> - Linea di finanziamento specifica di Horizon Europe sulla ricerca oncologica e possibilità di sviluppare nuovi biomarcatori predittivi delle fasi iniziali della tumorigenesi e del monitoraggio delle terapie - Possibilità di svolgere studi di ottimizzazione dell'efficacia dei farmaci da prescrizione per numerose malattie (come cardiovascolari e neurodegenerative) utilizzando i dati omici e loro integrazione con i dati clinici (outcome) - Promuovere la medicina di genere con particolare interesse allo studio delle risposte differenziali ai farmaci - Scoperta di nuovi bersagli molecolari per lo sviluppo di terapie innovative attraverso l'uso dell'approccio di systems pharmacology - Validazione e ottimizzazione di nuove strategie di drug delivery tessuto/cellula specifico 	<ul style="list-style-type: none"> - Ulteriore riduzione della presenza di aziende farmaceutiche sul territorio nazionale che svolgano attività di ricerca sia di base che clinica - Scelta delle aziende farmaceutiche a svolgere studi clinici di fase I-III in altri Paesi



<p>- Sostegno economico delle start up più innovative per arrivare alla commercializzazione dei farmaci, attraverso la collaborazione e sostegno con centri clinici e di ricerca Universitari EPR e IRCCS, anche attraverso i nuovi strumenti di sostegno dell' European Innovation Council (EIC).</p>	
--	--

Sulla base dei risultati dell'analisi SWOT sopra riportata, il GdL ha elaborato le seguenti articolazioni:

Articolazione 4. Potenziamento di modelli sperimentali affidabili e predittivi di malattie umane

Come premesso, uno degli obiettivi da conseguire, preliminare e da utilizzare in tutti gli ambiti descritti successivamente, sarà quello di consolidare estesamente nuovi modelli sperimentali per lo studio patogenetico delle malattie e loro trattamento farmacologico. Ciò sulla base delle conoscenze già acquisite relativamente ai fattori coinvolti nella patogenesi delle malattie umane, quali l'età, il sesso, la presenza di patologie concomitanti. I notevoli progressi raggiunti nelle biotecnologie, nella microingegneria, microfluidica, informatica, nella potenza di calcolo e nella rispettiva cooperazione multidisciplinare, hanno consentito lo sviluppo di nuove tecnologie e approcci, inaccessibili solo fino a pochi anni fa, che permetteranno di accelerare e migliorare il processo di drug discovery riducendo sensibilmente il numero degli animali da impiegare per la sperimentazione preclinica. Questo obiettivo risponde quindi alle indicazioni della Commissione Europea relative alla necessità di sviluppare metodi alternativi alla sperimentazione animale e, poiché ancora imprescindibile, ottimizzare i modelli animali di malattia per renderli maggiormente predittivi delle patologie umane.

La systems pharmacology combina approcci di biologia dei sistemi e metodi computazionali per consentire la scoperta di farmaci per malattie complesse e comprendere i loro meccanismi d'azione. La farmacologia quantitativa dei sistemi (QSP), una branca della systems pharmacology, è un approccio emergente per comprendere l'interazione meccanicistica dei farmaci con l'organismo e per prevedere gli effetti tossici dei farmaci. In dettaglio, la QSP consentirà l'integrazione di informazioni ottenute dalla conoscenza dei "pathway" fisiologici/patologici (sistemi coinvolti nella normale funzione dell'organismo, in paragone con quelli alterati dallo stato di malattia), con le informazioni sui bersagli farmacologici noti o in studio, al fine di prevedere, con elevata predittività, l'efficacia clinica e i potenziali eventi avversi dei farmaci. Tramite la systems pharmacology è possibile generare ipotesi biologiche/farmacologiche su specifiche condizioni di malattia o su alterazioni cellulari e molecolari comuni a diversi stati patologici che faciliteranno la progettazione di esperimenti preclinici e clinici in vitro o in vivo, così favorendo la realizzazione di disegni sperimentali che producano dati più significativi. A tal fine è però necessario implementare e affinare i modelli sperimentali esistenti per potenziarne la traslabilità dalla preclinica alla clinica e la validità predittiva di efficacia.

Lo sviluppo delle terapie richiederà l'integrazione ed armonizzazione dei dati ottenuti da più fonti (es. sperimentazioni cliniche, analisi multi-omiche, imaging, registri, ecc.) e attraverso i progressi nell'intelligenza artificiale si potranno definire e testare endpoint clinici e outcomes.

Occorrerà quindi l'integrazione di dati ottenibili tramite modelli sperimentali multipli, alcuni dei quali sono descritti qui sotto in dettaglio.

Organoidi derivati da cellule staminali di tessuti normali o da cellule staminali tumorali

Gli organoidi sono colture cellulari 3D che derivano da cellule staminali che si auto-organizzano in modo spontaneo nello spazio in modo abbastanza simile agli organi di riferimento in vivo (self-organization): le cellule che li compongono sono infatti capaci di formare sistemi istologicamente simili alle controparti in vivo. Un grande vantaggio dall'uso degli organoidi è la possibilità di coltivare insieme tipi cellulari diversi appartenenti ad uno stesso organo. La generazione degli organoidi ha inizio **a partire da cellule staminali, che possono essere di origine embrionale (ESCs) o, sempre più spesso, pluripotenti indotte (iPSCs)**. Mentre le prime derivano da tessuti



embrionali e sono in grado di rigenerare se stesse dando origine a cellule differenziate, le seconde sono cellule prelevate da tessuti adulti che vengono riprogrammate e riportate ad uno stato di pluripotenza indotto, dal quale si potrà procedere verso uno stato differenziato adatto agli scopi della ricerca. Vantaggi di questo modello sono la possibilità di un lungo mantenimento cellulare, l'alta stabilità genetica e la possibile crioconservazione.

L'applicazione degli organoidi a partire da EPSC e iPSCs supera la limitata disponibilità di materiale primario umano e permette di raggiungere un più alto livello di conoscenza e consapevolezza della fisiologia e del metabolismo di alcuni organi, così come offre la possibilità di studiare nuovi approcci terapeutici nei confronti di stati patologici che colpiscono alcuni organi e tessuti e costituisce la base di partenza per la generazione di modelli più affidabili e simili a quelli in vivo. Ulteriore vantaggio del modello iPSCs è rappresentato dal fatto che gli organoidi riproducono le caratteristiche genetiche dell'individuo da cui sono stati derivati, consentendo di verificare i comportamenti personalizzati dell'organoide in specifiche condizioni fisiopatologiche e la risposta individuale ai farmaci. Questa metodologia richiede ancora studi approfonditi di sviluppo per superare alcuni limiti osservati in studi recenti, per cui gli organoidi cresciuti in vitro tendono a formare tessuti che hanno un livello di maturazione fetale. Un possibile approccio per risolvere questo problema potrebbe essere quello di esporre gli organoidi alle frazioni dell'ambiente in vivo (ad esempio, trapiantati all'interno di una membrana filtrante che ammette fattori umorali ma non cellule, o in coltura in vitro ma esposti al flusso di sangue proveniente da un animale ospite). Una volta risolti questi limiti, questa metodologia rappresenterà quindi una valida opzione aggiuntiva per l'identificazione del ruolo di specifiche proteine o di altri potenziali strutture causa di malattia e la possibilità di renderle bersagli farmacologici facilitando lo screening di un elevato numero di nuove molecole. Similmente, l'uso di **cellule staminali tumorali** è in grado di rigenerare il tumore di origine, con le caratteristiche genetiche, fenotipiche e funzionali riscontrate nello specifico tumore da cui sono state isolate, rappresentando quindi un ottimo modello per lo studio di terapie personalizzate a livello del singolo paziente. Questo approccio porterà ad identificare pathway di efficacia e tossicità associati ai farmaci d'interesse che potranno poi essere validati ed integrati tramite sistemi bioinformatici che affrontino la sfida della personalizzazione della terapia farmacologica cronica.

Zebrafish (*Danio rerio*)

Si tratta di un pesce tropicale di piccole dimensioni, ampiamente utilizzato come modello di studio nell'ambito della biologia dello sviluppo ed utilmente impiegato in studi di embriogenesi e morfogenesi. L'utilizzo di questo modello animale sia nella biologia dello sviluppo che nella genetica è vantaggioso sotto molti punti di vista; lo zebrafish (sia come larva che adulto) consente la crescita di tumori umani xenotrapiantati che sviluppandosi in tempi molto più rapidi dei modelli murini, garantisce una maggior efficienza sperimentale. Il successo di questo modello è dovuto anche ad alcune sue caratteristiche pratiche vantaggiose, tra cui le dimensioni ridotte, la fecondazione esterna, la possibilità di ottenere da ciascuna femmina tantissimi embrioni trasparenti e che si sviluppano al di fuori della madre (nell'acqua), e la conservazione rispetto agli altri vertebrati della funzione dei principali organi, aspetto quest'ultimo che consente studi comparativi anche con i mammiferi. Inoltre, grazie allo sviluppo di varie metodologie per la transgenesi e l'editing genomico (in particolare, con l'avvento della tecnologia CRISPr/Cas9) zebrafish è un ottimo modello sperimentale per studi in vivo su geni coinvolti in patologie e sindromi umane, inclusi i tumori. La rapida espansione di questo modello animale ha posto il problema della biosicurezza. Quando lo zebrafish è stato utilizzato per la prima volta nella ricerca biomedica, non esistevano venditori commerciali che fornivano zebrafish "controllato", e alcune istituzioni non testavano abitualmente le loro colonie o condividevano queste informazioni. Oggi molte strutture operano come risorse centralizzate; è diventato fondamentale che il personale delle strutture in cui si utilizza zebrafish e i ricercatori comprendano quali malattie devono essere oggetto di attenzione per ridurre i rischi correlati a questo tipo di ricerca (Pseudoloma neurophilia e Mycobacteriosis). La sorveglianza sanitaria e le caratteristiche di un solido programma di biosicurezza sono fondamentali per garantire la qualità della ricerca prodotta utilizzando questo modello animale e per ridurre le variazioni tra le ricerche condotte in diversi istituti e laboratori.

Animali transgenici e xenotrapianti di tumori derivati dal paziente

Nell'ultimo ventennio la comunità scientifica e l'opinione pubblica sono divenuti sempre più consapevoli dei temi relativi all'utilizzo di organismi geneticamente modificati nella ricerca biomedica di base e applicata. La realizzazione in laboratorio di animali transgenici è motivata dall'esigenza scientifica di disporre di modelli sperimentali per



L'osservazione in vivo dei meccanismi alla base delle malattie genetiche e del ruolo di geni specifici nei fenomeni fisiologici e in condizioni patologiche, col fine ultimo di sviluppare strategie per il controllo farmacologico o biotecnologico delle malattie. La creazione di modelli animali per lo studio in vivo di malattie umane rappresenta una tra le più importanti e promettenti applicazioni della tecnologia transgenica.

L'impiego di animali transgenici nella ricerca biomedica è cresciuto in maniera esponenziale dall'inizio degli anni Ottanta come si può verificare dal numero di pubblicazioni scientifiche su animali transgenici reperibile nelle banche dati delle pubblicazioni biomediche. I vantaggi portati alla ricerca scientifica dall'utilizzo della transgenesi sono chiari e importanti e riguardano essenzialmente la specificità (scelta dei caratteri genotipici su cui lavorare), la rapidità, la flessibilità, l'economia, perché possono essere scelte specie animali che, come nel caso del topo, permettono di lavorare su un grande numero di individui in breve tempo e con costi mantenuti.

Le moderne biotecnologie consentono la caratterizzazione sia di disordini che portano a un guadagno di funzione (gain-of-function, caso in cui la proteina mutante viene espressa con funzione alterata, o un gene è sovra-espresso), sia di quelli che risultano in un calo di funzione (knock down o knock out, caso in cui un gene endogeno viene inattivato o la proteina mutante non è funzionale). Il knock-out o knock in condizionale in cui la rimozione o l'attivazione di un gene avviene solo in determinati tessuti nell'adulto e in specifici momenti della vita, ha evitato le problematiche riguardanti la soppressione totale di un gene che sarebbe incompatibile con la vita dell'embrione, oppure la comparsa di processi di compensazione non previsti nel disegno sperimentale.

È auspicabile anche implementare la generazione di topi PDX (xenotrapianti derivati da pazienti). Questa tecnica prevede il trapianto in topi immunodeficienti o umanizzati di frammenti biotipici di tumori umani da singoli pazienti e dai quali è possibile derivare anche linee cellulari e organoidi. Disporre di questi modelli animali garantisce anche lo studio del microambiente tumorale e delle interazioni tra tutte le componenti della neoplasia e può portare ad individuare nuovi bersagli molecolari per terapie innovative e le strategie terapeutiche migliori per ogni specifico paziente, nella logica della medicina di precisione.

Modelli animali di malattia

Al fine di aumentare l'impatto traslazionale degli studi preclinici in vivo basati sull'impiego di animali transgenici o non modificati geneticamente, sarà necessaria un'azione volta a sostenere il miglioramento dei modelli sperimentali attualmente disponibili riproducendo le malattie umane non trasmissibili. Per ridurre o minimizzare i bias che riducono la potenza della loro trasferibilità alle patologie dell'uomo, i modelli animali dovranno essere sviluppati prendendo in considerazione anche le condizioni note di co-morbidità nei pazienti, l'età di esordio della malattia, il sesso e ogni eventuale altro fattore che condizioni sviluppo e progressione della malattia in studio.

Il sostegno a studi multicentrici affidati a laboratori accomunati da modelli animali e disegni sperimentali integrati ed armonizzati fra di loro renderà possibile

- 1) validare nuovi bersagli farmacologici di malattia di rilevante interesse medico e sociale;
- 2) valutare a livello preclinico l'efficacia di farmaci innovativi. Questo stadio è propedeutico e necessario al successivo passaggio alla sperimentazione clinica dei farmaci.

Fra i vari modelli animali potenzialmente utilizzabili, i modelli animali "spontanei" potrebbero rappresentare un utile strumento per studiare alcuni aspetti delle malattie umane. Vanno tuttavia chiaramente definiti la loro applicabilità, affidabilità statistica e regolamentazione.

Impatti attesi

L'applicazione degli approcci sopra descritti permetterà:

- una migliore comprensione della patogenesi delle malattie (EU3), migliorando la predittività di efficacia degli studi preclinici e riducendo il numero degli animali per la sperimentazione;
- l'identificazione di target terapeutici riferibili al singolo paziente (medicina di precisione) per lo sviluppo di farmaci con maggior efficacia e minor tossicità (vedi anche Articolazione 5)
- la messa a punto di terapie basate su approcci non convenzionali altamente innovativi (EU5) con applicazioni alla medicina di genere, alle malattie rare e alla terapia personalizzata (si vedano anche Articolazioni 6 e 7).



Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Questi obiettivi si integrano con articolazioni dell'ambito SALUTE, sottoambiti Biotecnologie e Tecnologie per la Salute, e con l'Ambito Informatica, Industria, Aerospazio, sottoambito High performing computing big data.

Key performance indicators

1. Nuovi software per l'integrazione di dati ottenuti da modelli sperimentali multipli
2. Nuove strategie e metodologie di validità predittiva per l'identificazione precoce, già nella fase preclinica, di efficacia e tossicità dei farmaci, e per il potenziamento della traslabilità dalla preclinica alla clinica
3. Definizione di network biologici predittivi della suscettibilità a sviluppare malattie umane
4. Scoperta di nuovi bersagli molecolari per lo sviluppo di farmaci innovativi
5. Numero di brevetti depositati e sviluppati
6. Numero e qualità di pubblicazioni scientifiche peer-reviewed censite su Pubmed/anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-27
7. Incremento dell'attrattività dei ricercatori italiani per finanziamenti internazionali

Articolazione 5. Identificazione dei determinanti responsabili delle patogenesi delle malattie attualmente incurabili e della variabilità nella risposta individuale ai farmaci

Per permettere l'analisi delle differenze individuali nell'espressione e attività di **target farmacologici** già noti (e l'identificazione di nuovi), e la ricerca di **biomarcatori** predittivi di efficacia o di rischio (genetico e non), in primo luogo si dovranno sviluppare nuovi studi di genomica, epigenomica, proteomica, lipidomica, imaging, metabolomica (panomics) integrati con approcci di farmacogenomica e farmacologia molecolare. Questo approccio integrato dovrà essere applicato a cellule di mammifero in vitro, organoidi derivati da cellule staminali di tessuti normali (organ-in-a-dish) o da cellule staminali tumorali (tumor-in-a-dish) e modelli animali (si veda anche: Articolazione 4) e, ove possibile, confrontarli con dati nell'uomo. L'obiettivo finale sarà quindi l'identificazione del ruolo di specifiche proteine o di altri potenziali componenti cellulari causa di malattia, e la possibilità di validarli come bersagli farmacologici su cui effettuare lo screening di nuove molecole. In dettaglio, in ambito oncologico, gli obiettivi saranno: (i) l'identificazione di bersagli molecolari specifici per le cellule staminali tumorali e molecole in grado di interferirli, potenziando lo sviluppo di farmaci "tumor agnostic" (focalizzati sul bersaglio e non sull'istotipo tumorale), che potranno essere validati studiandone l'efficacia su organoidi generati da cellule del tumore del singolo paziente; (ii) l'identificazione di nuovi bersagli molecolari in grado di interferire con i processi di metastatizzazione ed invasione tumorale, agendo sia sui meccanismi che controllano la transizione epitelio-mesenchimale (EMT) nella sede tumorale primitiva e sulla sua reversione nella sede metastatica (transizione mesenchimo-epiteliale, MET), sia sulle interazioni tra le cellule tumorali ed il microambiente (integrine, metalloproteasi, ecc.), sia sui fattori chemiotattici cellulari, quali ad esempio le chemochine, impedendo al tumore di rilasciare cellule che possano estendersi ad altre parti del corpo; e, infine, (iii) **il potenziamento e l'estensione dell'immunoterapia focalizzandosi allo sviluppo sia di cellule CAR-T che di inibitori dei check-point immunitari.** Questo porterà ad identificare reti di vie biochimiche e metaboliche responsabili dell'efficacia e della tossicità associate ai farmaci d'interesse che saranno successivamente validati nell'uomo. Importante, considerata l'eterogeneità dei dati ottenibili da questi studi, essi dovranno essere integrati tramite sistemi bioinformatici attraverso la condivisione con network nazionali ed europei a cui partecipino scienziati con competenze diverse che affrontino la sfida della personalizzazione della terapia farmacologica cronica. Nuovi approcci di immunoterapia a base di cellule Car-T dovranno essere diretti anche ad altre cellule somatiche e ad altri ambiti come le patologie cardiovascolari o neurodegenerative per sfruttarne la possibile azione rigenerativa. Ad esempio, in un modello murino di danno cardiaco dopo infarto, l'immunoterapia a cellule T è stata impiegata per reindirizzare la rigenerazione verso i fibroblasti cardiaci. Sarà fondamentale confermarne l'efficacia nell'uomo di questo e di analoghi approcci applicati al momento a modelli sperimentali di malattia.



In parallelo, e non in contrasto con la medicina di precisione, è anche necessario promuovere studi basati sulle recenti evidenze derivanti dalla ricerca fondamentale relative all'esistenza di **meccanismi molecolari comuni** alla base di malattie anche molto diverse fra di loro dal punto di vista delle manifestazioni cliniche, identificando fra queste le più semplici da modellare, dalle quali ricavare informazioni su nuovi approcci terapeutici utili a risolvere la complessità delle altre (ad es, malattie neurodegenerative o malattie rare causate da alterazioni degli stessi target o pathway). Questo approccio dovrà essere perseguito particolarmente per lo studio della malattia di Alzheimer e delle **malattie neurodegenerative**. Infatti, poiché allo stato attuale non esistono farmaci efficaci, con la parziale eccezione della malattia di Parkinson, l'obiettivo primario sarà la ricerca di nuovi bersagli molecolari, considerando la scarsa efficacia fin qui conseguita con tutti gli approcci studiati (per esempio basandosi esclusivamente sulla teoria dell'amiloide). Quindi si ritiene essenziale dare un massimo impulso alla ricerca di base su meccanismi patogenetici della neurodegenerazione, focalizzandosi principalmente su quelli comuni a tutte le malattie caratterizzate da morte neuronale causata da misfolding proteico (ad esempio un concetto chiave potrebbe essere la diffusione della morte neuronale verso nuove aree cerebrali mediante meccanismi "prion-like") e sull'immunoterapia diretta contro target nuovi e già noti. Infatti, secondo la corrente definizione, per proteinopatie si comprende tutto il gruppo delle malattie neurodegenerative, in cui, indipendentemente dalla struttura specifica della proteina alterata che definisce la singola patologia, si sviluppano processi patogenetici comuni che, a loro volta, potrebbero trovare soluzioni farmacologiche comuni una volta identificati i determinanti molecolari responsabili.

Anche in ambito **cardiovascolare**, i risultati dell'analisi di studi clinici con aspirina hanno evidenziato che basse dosi utilizzate per la prevenzione cardiovascolare sono in grado di prevenire lo sviluppo e la progressione di diversi tipi di tumore, in quanto l'attivazione piastrinica rappresenta il meccanismo comune di malattia sia nell'aterotrombosi che nel cancro. Ad esempio, lo stile di vita, l'invecchiamento e fattori ambientali possono indurre modificazioni epigenetiche (metilazione del DNA, acetilazione e deacetilazione degli istoni e livelli alterati di microRNA) a carico dell'endotelio e dell'epitelio intestinale che favoriscono l'attivazione piastrinica che, contribuendo all'accumulo e attivazione di leucociti e fibroblasti a livello vascolare e intestinale, e determinando uno stato di infiammazione cronica associato sia alla malattia aterotrombotica che al cancro del colon-retto. Quindi, anche l'uso di farmaci anti-piastrinici o di anticoagulanti, quali, ad esempio antagonisti del recettore P₂Y₁₂ o eparina, potrebbe essere esteso alla prevenzione dello sviluppo di malattie cardiovascolari, oncologiche o perfino delle malattie infettive, come dimostrato di recente nella malattia di COVID-19, dove è stato evidenziato un forte rischio di ictus e infarto dovuto all'induzione della formazione di trombi da parte di SARS-COV-2.

Numerosi dati indicano che l'**infiammazione cronica è alla base degli eventi cardiovascolari, neurodegenerativi e dello sviluppo tumorale**. Ad esempio la terapia anti-infiammatoria con il canakinumab, un anticorpo monoclonale umano anti-interleuchina 1 beta (IL-1 beta) si associa ad una riduzione significativa del tasso di eventi cardiovascolari ricorrenti, in pazienti con precedente infarto del miocardio, e ad una riduzione dei casi di carcinoma polmonare. Allo stesso modo, l'impiego di farmaci ad attività anti-infiammatoria riduce la gravità dell'ictus cerebrale e del deficit cognitivo associato all'invecchiamento. È importante ricordare che anche **nelle malattie neurodegenerative la neuroinfiammazione** correlata alla capacità di eliminare componenti proteiche neurotossiche **rappresenta un ottimo bersaglio per lo sviluppo di nuove molecole efficaci**. Alla luce di queste evidenze, è importante considerare il ruolo svolto da **microRNA e altre specie di RNA e vescicole extracellulari** nell'infiammazione, la cui modulazione potrebbe rappresentare un nuovo bersaglio terapeutico per lo sviluppo di nuovi farmaci in diversi ambiti terapeutici. Per confermare tutte queste ipotesi sono necessari studi in vitro, colture organo-tipiche, organoidi e studi in vivo in modelli animali, e nell'uomo per identificare network comuni di malattia attraverso l'uso di un approccio di biologia dei sistemi.

Si dovranno sviluppare e implementare quindi **approcci personalizzati** per chiarire come si sviluppa l'infiammazione cronica e quali siano **i fattori determinanti per il passaggio dallo stato di salute alle fasi pre-sintomatiche e iniziali delle malattie, fino alla loro cronicizzazione**. Gli studi sull'uomo e i dati raccolti dovrebbero essere compatibili con una fascia di età il più rappresentativa possibile dell'insorgenza delle malattie da studiare, al fine di promuovere il **rapido trasferimento dei risultati ottenuti verso il disegno di studi di validazione (proof-of-concept)**.



Altri aspetti importanti riguardano lo sviluppo di **nuovi biomarcatori diagnostici non invasivi per la diagnosi precoce e per il monitoraggio nell'ambito della personalizzazione e ottimizzazione delle terapie** (es. biopsia liquida e vescicole extracellulari, VE), e lo sviluppo della teranostica.

La **biopsia liquida** è una tecnologia minimamente invasiva per il rilevamento di biomarcatori molecolari senza la necessità di procedure costose. Essa consente di acquisire informazioni sullo stato di salute di un individuo attraverso l'analisi di un campione di sangue. Nel plasma si possono valutare i livelli di DNA libero circolante (cfDNA), microRNA, proteine, cellule tumorali. Inoltre, nelle piastrine e nelle VE si può valutare proteoma e trascrittoma (che comprende mRNA e microRNA). Un grande interesse sta destando la possibilità di valutare anche il contenuto proteico e trascrittomico delle piastrine circolanti. Le piastrine, infatti, sono in grado di assorbire e immagazzinare diversi tipi di molecole presenti nel plasma (un processo noto come "educazione delle piastrine"). La loro analisi, attraverso tecniche "omiche" e l'uso di algoritmi, permette di identificare "firme" ("signatures") caratteristiche del singolo individuo che possono definire uno stato specifico di malattia. Questo approccio ha anche consentito di identificare pannelli di mRNA per distinguere individui con il cancro da quelli sani e da quelli senza una malattia oncologica ma con diverse condizioni infiammatorie non correlate al cancro. L'uso di questi nuovi test sarà di grande utilità per monitorare l'efficacia dei trattamenti farmacologici. Prima di poter trasferire questi nuovi strumenti diagnostici nella pratica clinica è necessario che vengano validati in studi clinici di grandi dimensioni del campione.

Un altro approccio sfrutta la capacità delle cellule di liberare vescicole che trasportando molecole della cellula di origine rappresentano un meccanismo di comunicazione intercellulare. Le **vescicole extracellulari (VE)** circolano nel sangue o nel liquor, nel caso di VE provenienti da cellule cerebrali, e la valutazione del loro numero, morfologia e contenuto molecolare può avere valenza diagnostica nell'identificare individui con diversi tipi di malattia. Inoltre, la valutazione delle VE plasmatiche o liquorali ha la potenzialità di fornire informazioni sui meccanismi di malattia; infatti le vescicole extracellulari hanno la capacità di trasferire il loro contenuto molecolare (cioè mRNA, microRNA e proteine) ad altre cellule modificandone il fenotipo e la funzionalità biologica. Ad esempio, le VE possono indurre la transizione epitelio-mesenchimale nelle cellule tumorali con l'acquisizione di capacità metastatiche. L'analisi delle VE può essere di estrema utilità nelle malattie oncologiche, cardiovascolari e neurodegenerative. Anche per quanto riguarda le malattie metaboliche, studi recenti hanno evidenziato che il numero delle VE circolanti e la loro composizione proteica riesce a differenziare gli individui obesi/sovrappeso da quelli con indice di massa corporea (BMI) nella norma. Inoltre, le VE di origine piastrinica degli obesi mostrano una maggiore capacità ad indurre il fenotipo mesenchimale non solo nelle cellule tumorali ma anche in quelle endoteliali, rappresentando una base meccanicistica per l'osservazione che l'obesità rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro. **Su queste basi, interferire farmacologicamente con la formazione o il contenuto delle VE in vivo per modificarne la funzionalità biologica e istruire il fenotipo delle cellule-bersaglio con cui esse interagiscono, rappresenta un'opportunità innovativa da realizzare nel prossimo futuro, allo scopo di prevenire lo sviluppo, frenare la progressione e ottenere il controllo farmacologico di malattie non trasmissibili o rare (si veda anche Articolazione 6).**

Infine, un'altra importante frontiera della ricerca scientifica attuale è la "**teranostica**", un ambito della ricerca preclinica e clinica basato sull'**identificazione di entità molecolari in grado di fungere allo stesso tempo da biomarcatori e da agenti terapeutici**. La teranostica nasce con la Medicina Nucleare, allorché il trasportatore della Dopamina (DAT) è stato caratterizzato come biomarcatore cerebrale della Malattia di Parkinson e come bersaglio terapeutico della malattia. Successivamente, sono stati identificati altri bersagli molecolari in grado di essere sfruttati come bersagli farmacologici e biomarcatori, come ad esempio il TSPO e la Beta-Amiloide. Infine, i microRNA, piccoli RNA non codificanti, in grado di controllare contemporaneamente l'espressione di numerose proteine e rilasciati nei tessuti sede della patologia o veicolati a distanza tramite microVE, anche attraverso il sistema circolatorio, possono rappresentare importanti biomarcatori nonché essere essi stessi dei modulatori della patologia e potenziali mezzi terapeutici (miRNA mimic, o bersagli di anti-miRNA, si veda anche: Articolazione 6).

Impatti attesi

Globalmente, queste ricerche permetteranno:



- Il miglioramento delle conoscenze sulla patogenesi delle patologie più impattanti sulla salute della popolazione (oncologiche, cardiovascolari e neurodegenerative)
- L'identificazione di bersagli farmacologici innovativi per patologie per le quali non esistono ancora trattamenti farmacologici curativi; inoltre, la possibilità di identificare pathways patologici comuni per vari gruppi di patologie potrebbe favorire lo sviluppo di terapie efficaci anche per malattie rare
- Lo sviluppo di modelli sperimentali di elevata traslabilità alla clinica che consentano un high-throughput screening di nuove strutture farmacologiche.
- L'implementazione della medicina di precisione
- Il miglioramento della diagnostica anche non invasiva (biopsia liquida) per diagnosi precoce di malattie ad alto impatto sulla sopravvivenza dei pazienti
- L'identificazione di nuovi indicatori di malattia con funzione predittiva prognostica (es, VE, miRNA)
- Lo sviluppo della ricerca su miRNA e altri sistemi/molecole endogeni in una logica teranostica in cui l'atto diagnostico viene convertito in azione terapeutica.

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Questi obiettivi si integrano con articolazioni dell'ambito SALUTE, sottoambiti Biotecnologie e Tecnologie per la Salute, e con l'Ambito Informatica, industria, aerospazio, sottoambito High performing computing big data.

Key performance indicators

1. Nuovi bersagli farmacologici per malattie attualmente senza cura e per le malattie rare
2. Nuovi biomarcatori predittivi del decorso delle malattie e della risposta ai farmaci, anche ad attività teranostica, per realizzare la medicina di precisione.
3. Nuovi test diagnostici rapidi e non invasivi basati sull'analisi del plasma e cellule circolanti
4. Numero di brevetti sviluppati
5. Numero e qualità di pubblicazioni scientifiche peer-reviewed e censite su Pubmed/anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-27
6. Attrattività per finanziamenti internazionali



TECNOLOGIE PER LA SALUTE, NUOVI SISTEMI E SOLUZIONI DIGITALI

(Unlocking the full potential of new tools, technologies and digital solutions for a healthy society) IMPATTO ATTESO EU₅

Introduzione e Analisi SWOT

Il GdL ha valutato di includere in questa parte della Scheda estesa anche l'analisi effettuata specificatamente sul processo di Drug Discovery.

Strumenti, tecnologie e soluzioni digitali per la salute e l'assistenza, compresa la medicina personalizzata Analisi SWOT. Ambito Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche	
Punti di forza (S)	Punti di debolezza (W)
<p>In relazione alle SOLUZIONI DIGITALI E TELEMEDICINA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disponibilità di diversi sistemi software per machine learning e data mining, da inserire in un framework più ampio per la gestione integrale del processo di raccolta ed analisi dei dati; - Priorità di sviluppo della telemedicina a supporto della salute della collettività sia a livello nazionale che europeo. Già nel 2008, la Commissione Europea aveva elaborato una comunicazione (n. 689/2008) sui benefici della telemedicina per i pazienti, i sistemi sanitari e la società, individuando una serie di azioni per favorire una maggiore integrazione dei servizi di telemedicina nei Paesi dell'UE e rimuovere le principali barriere che ne ostacolavano la piena applicazione - Efficacia e tollerabilità delle Terapie Digitali attraverso la sperimentazione clinica randomizzata e controllata a finalità confirmatoria; - Esistenza di un Gruppo di Studio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica delle Terapie Digitali da parte del Centro Nazionale per la telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali. <p>In relazione al DRUG DISCOVERY</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espansione delle capacità di effettuare ricerche e studi clinici traslazionali grazie alle tecnologie di sequenziamento massivo in parallelo; - Possibilità di utilizzare metodi quantomeccanici per modellare molecole instabili; - Estendibilità dell'uso di software di visualizzazione molecolare all'analisi di strutture molecolari e dati correlati, tra cui mappe di densità elettroniche, assemblaggi supramolecolari, allineamenti di sequenza, analisi di docking e dinamiche molecolari; - Ruolo determinante degli strumenti di analisi predittiva e machine learning nel fronteggiare emergenza da COVID-19 	<p>In relazione alle SOLUZIONI DIGITALI E TELEMEDICINA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sviluppo, diffusione e sperimentazione di servizi telematici innovativi tuttora inadeguati alle necessità, con un forte ritardo rispetto agli altri Paesi tecnologicamente avanzati. - Mancanza di fiducia nella telemedicina fra i pazienti - Necessità di chiarezza sulle norme giuridiche; - Necessità di maggiori dati per associare alcune varianti genetiche sia con il fenotipo individuale che con la specifica malattia; - Finanziamenti non adeguati a creare un modello unico che passi dalla validazione delle metodologie diagnostiche alla loro diretta implementazione ed armonizzazione nei piani diagnostico-terapeutici per tutte le popolazioni di pazienti. <p>In relazione al DRUG DISCOVERY</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necessità di avere esperti di QSAR in Drug Design che permettano di superare gli attuali limiti (es, rappresentazione del sistema molecolare statica ed immutabile) - Altissimo costo dei "supercomputer" dedicati al Drug Design sono estremamente costosi ed alla portata di una piccola parte della comunità scientifica; - Natura in gran parte accademica delle applicazioni esistenti che sfruttano il machine learning in ambito clinico e scostamento dei dati utilizzati da quanto disponibile nella normale pratica clinica - Intrinseca difficoltà di elaborare modelli matematici sufficientemente completi per rappresentare in



<p>In relazione alla MEDICINA PERSONALIZZATA con terapie cellulari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remissioni complete, anche in fasi di malattia molto avanzata, con le terapie CAR-T, seppur di terza scelta - Possibilità di estendere l'uso delle terapie CAR-T anche ad altre malattie non ematologiche 	<p>maniera integrale i sistemi biologici complessi alla base della fisiologia cellulare.</p> <p>In relazione alla MEDICINA PERSONALIZZATA con terapie cellulari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idoneità al trattamento da valutarsi attentamente caso per caso da medici ematologi a causa delle reazioni avverse gravi che possono verificarsi con terapie cellulari - Mancanza di un database europeo per le terapie CAR-T, che riporti il numero e la tipologia di trattamenti avviati; - Richiesta, da parte di EMA, dell'implementazione di un registro dei pazienti trattati per monitorarli fino a quindici anni dopo l'infusione; - Limitazione attuale delle terapie con cellule basate CAR-T alla modalità autologa - Mancanza di siti di produzione commerciale delle cellule CAR-T in Italia
<p>Opportunità (O)</p>	<p>Minacce (T)</p>
<p>In relazione alle SOLUZIONI DIGITALI E TELEMEDICINA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Possibilità di condurre analisi di categorie di pazienti per studiare le relazioni tra comportamenti, stili di vita, e/o situazioni ambientali con l'insorgenza di certe patologie, utili ad individuare fattori di rischio genetici e non genetici per le malattie e a fornire suggerimenti per l'adozione di stili di vita sani. - Formazione di una nuova generazione di medici e ricercatori dotati di solida preparazione sia scientifica che clinica e di un forte approccio multidisciplinare integrato per la personalizzazione dell'iter diagnostico e del percorso di cure; - Sviluppo di collaborazioni dei professionisti e delle strutture sanitarie; - Potenziale creazione di nuovi posti di lavoro <p>In relazione a DRUG DISCOVERY</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evoluzione tecnologica informatica per lo sviluppo di processori quantistici in grado di contenere gli imponenti tempi computazionali intrinsecamente attesi per le simulazioni di dinamica molecolare quantistica <p>In relazione alla MEDICINA PERSONALIZZATA con terapie cellulari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificazione di approcci metodologici in grado di ottenere cellule CAR in tempi ottimizzati con costi contenuti; - Estensione dell'uso delle cellule CAR-T ai tumori solidi e ad altre malattie non ematologiche 	<p>In relazioni alle SOLUZIONI DIGITALI E TELEMEDICINA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Possibile perdita di contatto diretto fra medico e paziente; - Problematiche di sicurezza dei dati personali; - Disponibilità di accesso diretto alla rete, interattività con i sistemi informatici; - Non universalità dei sistemi dedicati; - Carenza di legislazione dedicata ai problemi della sicurezza sia del paziente che del prescrittore; - Parcellizzazione sistematica della malattia <p>In relazione a DRUG DISCOVERY</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deludente utilizzo di metodologie di docking in alcuni ambiti applicativi <p>In relazione alla MEDICINA PERSONALIZZATA con terapie cellulari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non sostenibilità, da parte del nostro Sistema Sanitario, ad estendere il trattamento a cellule CAR-T a migliaia di pazienti a cause degli attuali costi di erogazione



Sulla base dei risultati dell'analisi SWOT sopra riportata, il GdL ha elaborato le seguenti articolazioni.

Articolazione 6. Implementazione del processo di drug discovery e drug delivery

È sempre più pressante la necessità di accelerare il trasferimento dei risultati della ricerca farmacologica alla clinica. Attualmente lo sviluppo di nuovi farmaci richiede tempi lunghi e costi elevati spesso non compatibili con le necessità dei pazienti, specie se affetti da malattie rare per le quali la ricerca farmacologica applicativa è molto limitata. L'attivazione di progetti di “**drug repositioning/repurposing**” potrebbe ovviare a questi problemi garantendo una significativa riduzione dei tempi necessari per la transizione dal bancone al letto del malato (bench-to-bed), dei costi di sviluppo delle terapie e di accesso alla popolazione dei nuovi farmaci, e di miglior controllo delle tossicità correlate al trattamento grazie alle conoscenze pregresse. Molto interesse ha rivestito negli ultimi anni il riposizionamento della metformina in campo oncologico, per la sua abilità di interferire con la crescita delle cellule staminali tumorali di diversi istotipi oncologici, in presenza di effetti collaterali minimi. L'identificazione dei meccanismi d'azione in nuovi ambiti terapeutici delle molecole riposizionate potrà anche funzionare da stimolo per lo sviluppo, a partire dalla molecola nota, di molecole originali brevettabili con miglior attività, farmacocinetica o tollerabilità. Per la sua natura, questo approccio permetterà inoltre di integrare strettamente le competenze tipiche dell'ambiente accademico con quello dell'industria, molto spesso proprietaria non solo delle chemoteche di composti che possono essere messe a disposizione di queste ricerche, ma anche dell'expertise specifica richiesta per il loro sviluppo come nuovi farmaci.

Va comunque potenziata la **ricerca di base** nell'ambito della chimica farmaceutica, relativa allo sviluppo di “probes” fotosensibili per la ricerca del target (photopharmacology), per la scoperta e sviluppo di nuovi approcci (es, PROTAC) o forme chimiche per i target farmacologici e per l'ottimizzazione di molecole lead che possano costituire la base per lo sviluppo di agenti terapeutici originali brevettabili.

Infine, le tecniche per la **produzione dei medicinali** potrebbero avvalersi delle applicazioni della stampa 3D, soprattutto per quanto riguarda la personalizzazione delle terapie. Col termine di “produzioni additive” si intende la produzione di preparati medicinali tridimensionali partendo da un modello digitale degli stessi e impiegando vari tipi di tecnologie (e.g. deposizione di gel, fused deposition modeling, stereolitografia, selective laser sintering, binder jetting) allo scopo di consentire: i) la personalizzazione della quantità di principio attivo, anche raggiungendo carichi elevati, ii) la co-somministrazione di farmaci diversi nella stessa forma di dosaggio, iii) l'esclusione di specifici eccipienti nei casi di intolleranza, iv) la modulazione della cinetica di rilascio delle sostanze attive caricate, e v) la variazione di forma, dimensione, proprietà organolettiche della forma di dosaggio al fine di migliorare la compliance del paziente, favorendo ad esempio la deglutizione.

Oltre all'identificazione di nuovi target farmacologici in un'ottica di personalizzazione della terapia, un secondo aspetto utile ad aumentare l'efficacia terapeutica dei farmaci e a ridurre la loro tossicità è lo sviluppo di **nuovi metodi per il drug delivery** tessuto-specifico dei farmaci. L'accumulo selettivo dei farmaci al sito d'azione rappresenta uno degli obiettivi principali della medicina moderna, ottenibile sia attraverso l'uso di nuovi materiali biocompatibili (es, peptidi e acidi nucleici, o polimeri a memoria di forma) e tecniche di lavorazione avanzate, come la stampa 3D e 4D per la messa a punto di sistemi più efficaci (gastroretentive e intravesical delivery systems, colon delivery), oppure attraverso l'impiego di cellule o loro derivati (si veda anche oltre). Questi nuovi modi di somministrazione dei farmaci contribuiranno a migliorare la “compliance” dei pazienti e a ridurre gli effetti collaterali rispetto alla somministrazione dei farmaci attraverso vie tradizionali, come l'orale e la parenterale. Grazie alle tecniche di drug delivery è possibile anche ridurre la frequenza di somministrazione e la dose del farmaco. L'utilizzo di tecniche non invasive può ridurre significativamente il “costo clinico” di un paziente, favorendo anche l'auto-somministrazione responsabile dei farmaci. In questo contesto, possiamo ricordare lo sviluppo di un'insulina spray. Un campo molto importante d'applicazione è quello oncologico alla luce della tossicità dei farmaci utilizzati nella chemioterapia. Un tale approccio potrebbe anche a superare il problema della resistenza ai farmaci.

Fra gli approcci di “**selective drug delivery**” è di particolare interesse applicativo l'utilizzo di micro-particelle, quali vettori di agenti antitumorali che una volta iniettati nella circolazione arteriosa guidano il delivery del farmaco fino al tumore per il rilascio mirato del farmaco. Alternativamente, i farmaci possono essere incapsulati in liposomi, oppure



associati a piccole particelle magnetiche (nanomagnetici) guidate al sito d'azione da un opportuno campo magnetico. Infine per questo ambito, sarà interessante lo sviluppo di nanoparticelle per la distruzione di un tumore localizzato attraverso l'ipertermia.

Un altro esempio è il caso degli anticorpi monoclonali, che possono essere utilizzati per la consegna di radionucleotidi, tossine e agenti chemioterapici ai tumori. Ricordiamo anche le terapie geniche che sono una forma sofisticata di terapia cellula-specifica. Un importante uso del drug delivery riguarda il rilascio di farmaci in tumori in zone come il cervello, il seno, la prostata o le ovaie. Nel campo della somministrazione innovativa di farmaci è interessante ricordare il loro uso per le patologie dell'occhio come l'edema maculare diabetico. È d'interesse anche lo sviluppo di dispositivi innovativi per la **somministrazione di farmaci attraverso cellule endogene o loro derivati**, ad es. globuli rossi per il trattamento delle malattie neurodegenerative, oppure EV e piastrine. In particolare, poiché possono interagire con le cellule tumorali attraverso diversi meccanismi, è stato proposto che le piastrine possano rappresentare un sistema di delivery di farmaci classici quali doxorubicina in piastrine coniugate con CD22 per direzionarle verso i linfomi, oppure di nuovi agenti biotecnologici quali miRNA mimic, o anti-miRNA in grado di modulare l'espressione di proteine specifiche al sito d'azione. Altri esempi prevedono particelle di silice funzionalizzate con la membrana di piastrine attivate e coniugate con TRAIL, o la coniugazione di un anticorpo anti-PDL1 sulla superficie delle piastrine è stata associata alla riduzione della recidiva del tumore post-chirurgico e delle metastasi in modelli animali, tramite il trasferimento dell'anticorpo anti-PDL1 dalle microparticelle piastriniche liberate in vivo in seguito alla somministrazione delle piastrine modificate.

Impatti attesi

Le attività di ricerca sviluppate in questi ambiti avranno impatto sui seguenti aspetti:

- maggior rapidità e minor costo per l'estensione di farmaci già esistenti a patologie a larga diffusione, con impatto significativo anche per le malattie rare, per le quali i costi di sviluppo di nuove molecole non ne consentono lo sviluppo commerciale
- maggior rapidità nello sviluppo di nuove entità farmacologiche brevettabili con ricadute positive anche dal punto di vista dello sviluppo economico
- superamento dei problemi farmacocinetici della somministrazione sistemica dei farmaci con l'ottenimento di elevate concentrazioni nell'area d'interesse anche in presenza di barriere anatomiche
- Riduzione del rischio di tossicità off-target

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Questi obiettivi si integrano con articolazioni dell'ambito SALUTE, sottoambiti Generale, Biotecnologie e Tecnologie per la Salute, con l'Ambito Informatica, Industria, Aerospazio, sottoambiti High performing computing big data e Intelligenza Artificiale e con l'Ambito Tecnologie sostenibili, Agroalimentare, Risorse Naturali ed Ambientali, sottoambito Green technologies.

Key performance indicators

1. Incremento del numero di farmaci già utilizzati per altre malattie candidati al riposizionamento per malattie non trasmissibili e rare
2. Incremento del numero di nuove molecole brevettabili per malattie non trasmissibili e rare caratterizzate da miglior profilo farmacodinamico e farmacocinetico
3. Nuovi metodi per il drug delivery selettivo e tessuto-specifico dei farmaci, inclusi i metodi basati sull'impiego di sistemi endogeni (cellule o frazioni di cellule)
4. Numero di brevetti sviluppati e numero di spin-off e start-up avviate su nuovi metodi per il drug delivery e su nuove terapie



5. Numero e qualità di pubblicazioni scientifiche peer-reviewed e censite su Pubmed/anno realizzati con finanziamento del PNR 2021-27
6. Incremento dell'attrattività per finanziamenti internazionali

Articolazione 7. Estensione delle esistenti terapie cellulari e messa a punto di nuove terapie basate sulla manipolazione di cellule somatiche

Le **cellule CAR-T** costituiscono una forma estremamente avanzata di immunoterapia e possono essere considerate un vero e proprio modello di medicina personalizzata, oltre che di medicina di precisione. I vantaggi dell'immunoterapia con cellule CAR-T, rispetto all'impiego di anticorpi monoclonali, comprendono la capacità di eliminare anche cellule tumorali che esprimono una bassa densità di molecola bersaglio, l'abilità di proliferare e auto-amplificarsi in seguito ad attivazione e una miglior distribuzione e infiltrazione nei tessuti. Inoltre, le cellule CAR-T sono cosiddette terapie "vive" in quanto caratterizzate dalla possibilità di entrare nel pool di cellule della memoria che, persistendo nel tempo, forniscono una miglior protezione a lungo termine dalle recidive di malattia. Qui sotto riassumiamo le principali conoscenze sulla terapia a base di cellule CAR-T soprattutto in funzione delle ricerche che dovranno essere prioritariamente condotte nei prossimi anni.

Grazie all'attacco specifico delle cellule CAR-T verso una molecola chiamata CD19, sono stati ottenuti risultati straordinari in termini di risposta al trattamento in pazienti, pediatrici e giovani adulti, affetti da leucemia linfoblastica acuta a precursori B-cellulari refrattaria/recidivata e in pazienti adulti affetti da linfomi a grandi cellule B che avevano fallito almeno due linee di trattamento convenzionale.

Le terapie CAR-T sono indicate per pazienti che non abbiano mai risposto alla chemioterapia o che siano in recidiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche o dopo almeno 2 linee di chemioterapia (sono quindi **terapie "di terza linea"**). A causa delle reazioni avverse - anche gravi - che possono verificarsi con la terapia con CAR-T (si veda anche oltre), l'idoneità al trattamento deve essere attentamente valutata caso per caso da medici ematologi esperti nel trattamento delle leucemie e dei linfomi, anche in considerazione del quadro clinico complessivo del paziente (ad esempio la presenza di gravi patologie concomitanti renali, epatiche, cardiache, infettive che possano metterlo a rischio di vita). La complessità e le tempistiche richieste per la procedura terapeutica, che include anche un trattamento di chemioterapia linfodepletiva, impongono che il quadro clinico del paziente sia tale da garantirne la stabilità fino al momento dell'infusione.

Rispetto alle terapie "convenzionali", le cellule CAR-T permettono di ottenere remissioni complete anche in fasi di malattia molto avanzata. Inoltre, a un anno dall'infusione di CAR-T, la maggior parte dei pazienti che ha ottenuto una remissione è ancora viva e libera da malattia. Attualmente non esiste un database europeo per le terapie CAR-T che consenta di conoscere in tempo reale il numero e la tipologia di trattamenti avviati nell'Unione Europea sia in sperimentazioni cliniche che con i prodotti già autorizzati. L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha richiesto l'implementazione di un registro dei pazienti trattati per monitorarli fino a quindici anni dopo l'infusione.

In Italia è stato raggiunto l'accordo per la rimborsabilità di tisagenlecleucel da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per entrambe le indicazioni autorizzate, e quindi sia per il trattamento di pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B che non abbiano mai risposto alla chemioterapia, o che siano in recidiva dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche allojeniche o dopo almeno 2 linee di chemioterapia, sia per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B o DLBCL già sottoposti ad almeno 2 linee di terapia sistemica.

La terapia con cellule CAR-T ha la straordinaria potenzialità di cambiare lo scenario terapeutico di numerose condizioni ematologiche, ma certamente vi è la necessità di meglio comprendere e definire i meccanismi che regolano l'efficacia o la tossicità associata all'impiego di questa forma d'immunoterapia, così come di sviluppare questo approccio terapeutico anche per pazienti affetti da neoplasie solide. In particolare, studi in fase di conclusione stanno dimostrando un'efficacia dell'approccio anche nel contesto del mieloma multiplo (in questo caso l'antigene aggredibile dalle cellule CAR-T è il B-Cell Maturation Antigen, BCMA) e della Leucemia Linfatica Cronica.



Le **terapie con cellule CAR-T** basate sull'ingegnerizzazione delle cellule T, oggi **sono solo autologhe**. Si tratta quindi di terapie personalizzate, motivo per cui i prezzi sono molto elevati, compromettendone l'utilizzo su popolazioni più ampie. Numerose biotech e gruppi di ricerca stanno perciò provando a sviluppare cellule CAR-T **allogene** o "off-the-shelf" che possano essere prodotte su larga scala e utilizzate per più persone.

Una company britannica ha messo a punto una piattaforma che adotta un approccio sistematico di big data – basato sui dati di next-generation sequencing e la costruzione di reti di regolazione genica (DNA-proteina e proteina-proteina) – per identificare i fattori di trascrizione (in vitro) o le piccole molecole (in vivo) necessarie per convertire qualsiasi tipo di cellula umana in un'altra cellula desiderata. Le cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) rappresentano un materiale di partenza valido per la creazione di cellule T regolatorie, facilitandone l'ingegnerizzazione e la produzione su larga scala, consentendo potenzialmente alle terapie risultanti di essere più convenienti e quindi accessibili a popolazioni di pazienti più vaste. Ci aspettiamo che nuove collaborazioni accelerino lo sviluppo di terapie cellulari Car-Treg standardizzate e accessibili, in modo da fornire più rapidamente trattamenti a pazienti con malattie infiammatorie e autoimmuni. Tali terapie dovrebbero emergere combinando la tecnologia che permette di ottenere cellule T regolatorie a partire da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) e cellule staminali embrionali (Esc) e il sistema di editing genetico zinc finger protein (Zfp) in modo da sviluppare cellule Car-Treg allogene, standardizzate e non limitate all'uso personalizzato, come le attuali Car-T.

Per quel che riguarda la **produzione**, le cellule Car-T commercialmente disponibili non vengono prodotte in Italia ma solo in all'estero. È un'occasione persa per creare occupazione ad alta qualificazione tecnologica in strutture italiane, dando possibilità d'impiego a giovani biologi e biotecnologi formati nel nostro Paese. Sia il processo di produzione che quello di somministrazione delle CAR-T sono molto complessi e necessitano di un adeguato monitoraggio clinico del paziente dopo l'infusione. Per tali motivi i centri specializzati in ematologia e onco-ematologia, pediatrica e non, per poter essere autorizzati alla somministrazione delle terapie CAR-T, devono essere in possesso di specifici requisiti organizzativi e infrastrutturali, quali ad esempio: la certificazione del Centro Nazionale Trapianti in accordo con le Direttive UE, l'accreditamento per il trapianto allogeneico, un centro di aferesi, un laboratorio per la criopreservazione con personale qualificato e adeguatamente formato, la disponibilità di un'Unità di Terapia Intensiva, la presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze. L'AIFA renderà disponibile sul proprio sito l'elenco dei Centri autorizzati alla somministrazione del trattamento non appena questi saranno stati individuati dalle competenti Regioni e Province Autonome.

Un'estensione d'uso delle cellule CAR-T alle neoplasie solide porrebbe il problema della sostenibilità economica, in quanto il Paese dovrebbe garantire la sostenibilità economica per un ambito applicativo che diventa massivamente più allargato. Pur sottolineando la necessità di preparare le cellule specificatamente per ogni singolo paziente, non si può certo pensare che un Sistema Sanitario come il nostro sia in grado di poter garantire un trattamento esteso a migliaia di pazienti con gli attuali costi di erogazione delle cellule CAR-T. È chiaro, quindi, che **andranno esplorate tutte le soluzioni in grado di ridurre i costi correlati all'impiego delle cellule CAR-T** per garantire l'accesso a tutti i pazienti che in futuro avessero l'indicazione ad essere trattati con questo approccio.

Gli sforzi maggiori sono concentrati sull'interessante approccio di aggredire simultaneamente due bersagli molecolari attraverso le cosiddette cellule CAR-T bispecifiche e l'idea di provare a valutare se è possibile creare delle **cellule CAR universali** impiegando altri tipi di elementi effettori del nostro sistema immunitario, quali le cellule Natural Killer (NK). Sviluppare terapie oncologiche standardizzate con cellule NK è di grande interesse biofarmaceutico. Derivare cellule iPSC dalla pelle o dalle cellule del sangue e ri-programmarle a cellule NK porterebbe a un trattamento universale e standardizzato. Tuttavia, i tentativi di trasformare le CAR-NK in terapie oncologiche si sono dimostrati finora difficili. Di recente, cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) derivati da cellule somatiche della pelle o dalle cellule del sangue sono state riportate a stadio embrionale e poi trasformate in cellule NK, ma senza un gene chiamato Cish (un checkpoint attivato da citochine come IL-15), la cui rimozione ha migliorato il funzionamento delle cellule NK.

Per quanto efficace, la terapia con CAR-T cells non è scevra di potenziali **effetti collaterali**, anche pericolosi per la vita o addirittura fatali (5% di mortalità), il che rende necessaria e urgente la **ricerca di biomarcatori predittivi di risposta e di tossicità**. In particolare, le due complicanze più rilevanti e peculiari del trattamento sono rappresentate dalla sindrome da rilascio di citochine e dalla neurotossicità. La sindrome da rilascio citochinico si associa



all'attivazione ed espansione in vivo delle cellule CAR-T a seguito del riconoscimento dell'antigene tumorale. Nelle forme più gravi è necessario un supporto invasivo e il ricorso a terapie quali i farmaci corticosteroidi e anticorpi monoclonali che bloccano l'azione di una delle citochine coinvolta nello sviluppo di questa condizione, l'interleuchina 6. Gli eventi di natura neurologica associati a trattamento con CAR-T si manifestano nell'arco delle prime settimane di terapia e includono disorientamento temporo-spaziale, delirio, deficit focali, afasia o convulsioni. Generalmente il quadro di neurotossicità è autolimitante, ma sono stati riportati decessi per edema cerebrale non responsivo ai trattamenti intrapresi. La conoscenza dell'eziopatogenesi del quadro clinico di neurotossicità resta ad oggi limitata e rappresenta una delle aree di maggior investigazione per migliorare il profilo di sicurezza delle cellule CAR-T.

Su queste basi, le ricerche dei prossimi anni dovranno sviluppare una serie di progettualità pre-cliniche mirate ai seguenti obiettivi:

- identificare approcci metodologici in grado di ottenere cellule CAR in tempi ottimizzati con costi contenuti per consentire un accesso più ampio dei pazienti a questa nuova terapia
- migliorare il profilo di sicurezza delle cellule CAR-T, così come la loro efficacia terapeutica
- definire più precisamente i meccanismi che governano la persistenza delle cellule CAR-T e, quindi, degli effetti terapeutici e tossici ad esse correlati
- definire protocolli per ottenere cellule CAR universali
- estendere l'uso delle cellule Car-T all'ambito dei tumori solidi e altre malattie

Impatti attesi

Le attività di ricerca in questo ambito permetteranno di:

- accelerare lo sviluppo di nuove ed efficaci terapie sia per malattie ampiamente diffuse nella popolazione che per le malattie rare (EU₃);
- permettere l'ottimizzazione di soluzioni terapeutiche personalizzate (EU₄);
- garantire lo sfruttamento del potenziale terapeutico di approcci altamente innovativi (EU₅) non convenzionali.

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Questi obiettivi si integrano con articolazioni dell'ambito SALUTE, sottoambiti Generale, Biotecnologie e Tecnologie per la Salute, e con l'Ambito Informatica, Industria, Aerospazio, sottoambiti High performing computing big data e Intelligenza Artificiale.

Key performance indicators

1. Database europeo per le terapie CAR-T che consenta di conoscere in tempo reale il numero e la tipologia di trattamenti avviati nell'Unione Europea sia in sperimentazioni cliniche che con i prodotti già autorizzati.
2. Registro europeo dei pazienti trattati per monitorarli fino a quindici anni dopo l'infusione.
3. Aggiornamento in tempo reale degli elenchi dei Centri autorizzati alla somministrazione delle terapie CAR-T
4. Disponibilità di CAR-T allogeniche standardizzate per malattie infiammatorie e autoimmuni
5. Disponibilità di nuove terapie oncologiche standardizzate con cellule NK.
6. Nuove evidenze scientifiche, basate su pubblicazioni scientifiche *peer-reviewed* e censite su Pubmed/anno realizzati con finanziamento del Programma Nazionale Ricerca 2021-27, relative all'impiego delle iPSC per sviluppare nuove immunoterapie a cellule CAR universali



Articolazione 8. Utilizzo della telemedicina per i trial farmacologici e l'ottimizzazione delle terapie

Sempre di più l'assistenza sanitaria dovrà essere collegata all'avanzamento delle conoscenze che vengono dalla ricerca e sfruttare al meglio le nuove scoperte tecnologiche e scientifiche. Questo consentirà di ottenere vantaggi notevoli nella qualità delle prestazioni sanitarie e riduzione dei costi. In futuro i dati sulla salute dovranno essere meglio integrati con le scoperte scientifiche grazie ai traguardi raggiunti dal digitale che ha portato allo sviluppo di nuove tecnologie come ad esempio l'intelligenza artificiale. Questa consiste in software capaci di imparare dai loro stessi errori e crescere e migliorare, apprendendo. Una delle tecniche più utili è il machine learning, che consente l'analisi di enormi quantità di dati che verranno poi elaborati tramite algoritmi complessi. L'impiego dell'intelligenza artificiale si sta progressivamente diffondendo in ambito sanitario. Gli algoritmi sfruttano dataset significativi, in termini sia quantitativi sia qualitativi e contribuiscono a rendere più efficiente tutto quello che regola la cura del paziente e a ottimizzare i processi di logistica ospedaliera. Grazie all'intelligenza artificiale si potrà potenziare il drug discovery, rendendo anche più efficiente il processo di sviluppo dei medicinali, marginalizzando i fallimenti che al momento sono una delle principali cause dell'alto costo dei nuovi farmaci. Queste nuove tecnologie faciliteranno anche lo sviluppo della medicina di precisione. Infine, lo sviluppo della medicina digitale sarà la prossima sfida del nostro paese e richiederà la formazione di nuove figure professionali (es, Tecnologo esperto in questo campo) e la creazione di una nuova configurazione dell'offerta dell'assistenza. I Paesi membri dell'Unione Europea hanno sottoscritto una dichiarazione congiunta con cui "si sono impegnati a coordinare gli sforzi per l'implementazione di sistemi di intelligenza artificiale, focalizzando l'impegno di condividere le best practice nel settore pubblico, di impegnarsi a rendere maggiormente disponibili i dati pubblici, di contribuire a rendere sostenibili ed attendibili le soluzioni, di assicurare la centralità dell'individuo nel loro sviluppo e di favorire lo scambio di opinioni circa gli impatti di queste tecnologie nel mercato del lavoro."

Su queste basi, il GdL ritiene prioritario sostenere ricerche focalizzate sugli ambiti qui di seguito elencati.

1. Drug discovery

Il processo di sintesi di nuove molecole potrà essere accelerato dallo screening di librerie virtuali di potenziali farmaci, simulando tramite un approccio computazionale multi-livello il comportamento delle molecole in vivo, ossia le caratteristiche metaboliche e di tossicità, e stimando la capacità di interagire con specifici bersagli molecolari, inclusi quelli microbici. L'interpretazione dei risultati di tali simulazioni, condotte con software di docking e dinamica molecolare, permetterà di stimare le probabilità di successo dei nuovi farmaci nei successivi passaggi del processo di sviluppo.

2. Sviluppo di una medicina di precisione

Questo richiederà la scoperta di nuovi biomarcatori/reti biologiche per identificare i soggetti suscettibili allo sviluppo delle malattie e definire a priori gli individui che beneficeranno maggiormente di una terapia o che saranno maggiormente a rischio di sviluppare effetti collaterali. Per realizzare tutto questo, avremo bisogno di una **ricerca multi-disciplinare** (estesa anche a scienze sociali e ambientali, scienze umane e ingegneria), che consenta analisi integrate di set di dati eterogenei (genomica, epigenomica, proteomica, lipidomica e risultati clinici, si veda Sezione 4), secondo un approccio di "dynamic systems modeling" di fenotipi associati allo sviluppo di malattia o alla risposta a trattamenti farmacologici.

3. Sviluppo della medicina digitale

Questa è la prossima sfida del nostro paese e richiederà la formazione di nuove figure professionali. L'erogazione di servizi di telemedicina necessiterà lo sviluppo di centri-servizi e centri operativi sanitari. Si dovranno raccogliere e armonizzare (data munging) dati biologici remoti da elettromedicali e da strumenti di auto misurazione e poi si dovrà essere in grado di effettuare non-diagnostiche e diagnostiche. I nuovi processi di medicina digitale richiederanno l'uso di metodologie ingegneristiche che supportino il team di lavoro attorno al progetto, quali il "Process Mining" ed



il “Change Management” in modo da aiutare i professionisti interessati ai nuovi percorsi nel raggiungere un uso ottimale e quotidiano delle nuove metodologie.

Il raggiungimento di questi obiettivi sarà facilitato dalla realizzazione di consorzi o reti così focalizzati:

- **Network d’innovazione** composti da Università, EPR; Parchi scientifici e Poli tecnologici, Incubatori di Start-up, nei quali le infrastrutture esistenti (laboratori analitici per valutazioni omiche, etc) vengano messe a disposizione per fornire supporto tecnologico allo sviluppo, validazione e analisi dei nuovi marcatori/network biologici predittivi della suscettibilità individuale alle malattie e della variabilità nella risposta ai farmaci, e per identificare nuove molecole da cui sviluppare farmaci.
- **Network permanente in ambito microbiologico.** Partendo dal continuo aggiornamento dei database internazionali open source di genomica microbica, si dovrà creare un **network permanente** costituito da centri di ricerca, aziende biotech e ospedali per procedere tempestivamente, quando necessario, alla messa a punto di test diagnostici molecolari ad alta sensibilità e specificità. In parallelo, gli studi di antigen profiling ed epitope mapping, seguiti da clonaggio, sovra-espressione e purificazione di antigeni sui quali testare i sieri dei pazienti, consentiranno di sviluppare rapidamente kit diagnostici, anticorpi monoclonali e vaccini.
- **Servizi di telemedicina.** Si dovrà sviluppare il **tele-monitoraggio** sia **per verificare l’efficacia dei farmaci** durante i trial farmacologici che per controllare il contesto operativo del cittadino durante le attività quotidiane, in modo da suggerire modalità di comportamenti idonei a mantenere lo stato di salute e/o provvedere a ottimizzare le terapie in corso. Questo avrà ricadute importanti sia per la prevenzione delle malattie che per la gestione farmacologica di patologie già in corso, soprattutto nei soggetti che ricevono politerapie. L’obiettivo finale sarà quello di definire e realizzare sistemi e tecnologie avanzate per la creazione di un’ecosistema in grado di supportare scenari, applicazioni e servizi di:
 - telemonitoraggio, finalizzato a esaminare il contesto del cittadino creando fiducia nei servizi di telemedicina e favorendone l’accettazione da parte dei professionisti sanitari e dei pazienti;
 - gestione delle emergenze nelle quali pazienti, affetti da specifiche patologie e sottoposti a specifici trattamenti, si potrebbero trovare a seguito di comportamenti sbagliati o situazioni ambientali non idonee;
 - elaborazione delle informazioni provenienti da appositi sensori rivolta a tecniche di data fusion, data mining, storage array e datawarehousing;
 - interoperabilità con i sistemi aziendali sanitari al fine di abilitarli con chiare norme giuridiche all’acquisizione ed al trattamento di dati.

La nuova configurazione dell’offerta dell’assistenza ospedaliera dovrà essere vista come:

- **rete ospedaliera fisica**, dove si puntualizza che occorre far evolvere il sistema sanitario in una logica di rete, oggi resa possibile e necessaria anche grazie ai progressi dell’ICT e della telemedicina;
- **rete ospedaliera virtuale**, dove si specifica che l’organizzazione delle reti assistenziali dovrà altresì accompagnarsi al parallelo sviluppo di reti virtuali (telemedicina e teleconsulto) e di sistemi informativo-informatici a supporto.

Impatti attesi

- il miglioramento del processo di drug discovery, ottimizzando gli studi di efficacia e minimizzando il numero di insuccessi dovuti ad effetti tossici rilevati a fasi cliniche avanzate o nella fase di post-marketing
- l’attivazione di un network d’innovazione e di una nuova configurazione dell’offerta dell’assistenza
- la creazione di una rete ospedaliera virtuale (telemedicina, teleconsulto) e di sistemi informativo-informatici strettamente integrati con la rete ospedaliera fisica, con potenziamento delle soluzioni digitali a favore di un miglior monitoraggio dei trial clinici e di una società della salute (EU5), e della promozione di stili di vita e comportamenti virtuosi per la prevenzione delle malattie (EU1) e per la gestione di patologie già in corso attraverso il monitoraggio delle terapie.



Interconnessione con altri ambiti tematici

Questi obiettivi si integrano con articolazioni dell'ambito SALUTE, sottoambiti Generale, Biotecnologie e, per le Tecnologie per la Salute, si veda nello specifico Articolazione 1a; con l'Ambito Informatica, Industria, Aerospazio, sottoambiti: Transizione digitale, High performing computing big data, Intelligenza Artificiale e Industria manifatturiera.

Key performance indicators

1. Sensori e sistemi multisensoriali di supporto alla prevenzione, alla diagnostica e al telemonitoraggio delle patologie
2. Nuovi strumenti di clinical decision support
3. Nuovi protocolli "sicuri" per trasmissione dei dati raccolti da dispositivi e sensori
4. Disponibilità di applicazioni mobili a ciclo chiuso in grado di rendere i cittadini/pazienti autonomi e capaci di controllare il proprio stile di vita e stato di salute, e, nelle situazioni di rischio, trarre beneficio da un supporto medico esperto
5. Nuovi strumenti di condivisione effettiva di dati clinici rilevanti nel corso della vita del paziente cronico
6. Aumento di attrattività per finanziamenti internazionali.

PIATTAFORME CONDIVISE PER LO SVILUPPO DELLE TECNOLOGIE FARMACEUTICHE E FARMACOLOGICHE

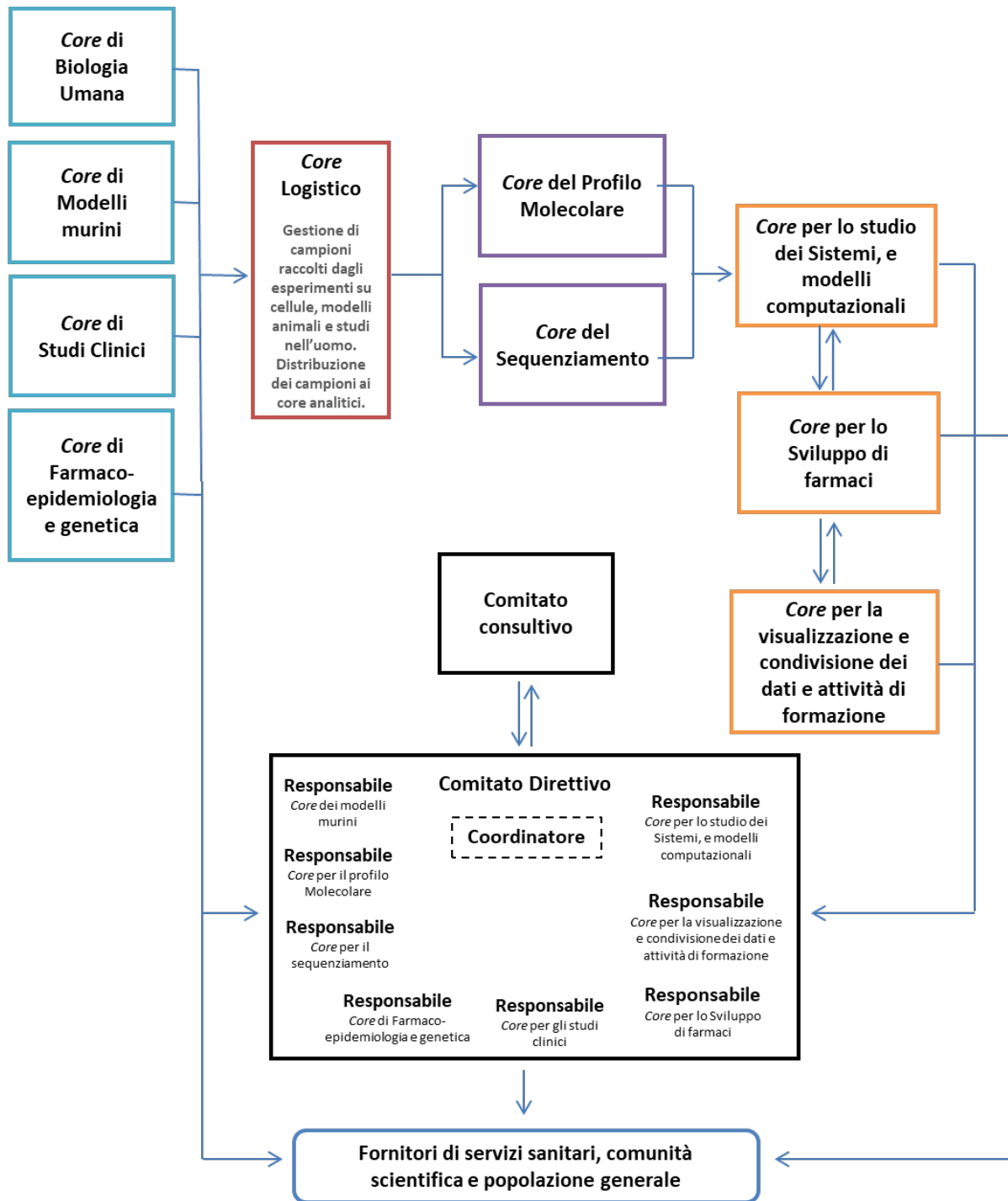
Centri di riferimento/task force

Sulla base delle priorità individuate nel documento, il GdL ritiene opportuno proporre l'istituzione dei seguenti centri di riferimento/task force virtuali e/o fisici;

- **Creazione di data-base accessibili a tutti i ricercatori** ed integrati con analoghe strutture a livello europeo, dei risultati ottenuti dagli studi di "omica" (genomica, epigenomica, proteomica, lipidomica, imaging, metabolomica, farmacogenomica e farmacologia molecolare) che rappresentano la base per lo sviluppo della farmacologia personalizzata e del riposizionamento farmacologico.
- **Centri di riferimento/task force** con competenze multidisciplinare in settori chiave. Infatti oltre all'accessibilità e condivisione dei dati, si avrà bisogno di consorzi stabili di integrazione di esperienze di ricerca diverse ma complementari. In particolare, si dovranno far convergere in strutture consortili che garantiscano interazione continua esperti di epidemiologia, di tecniche "-omiche" (genomica, proteomica, lipidomica), di farmacologia molecolare e farmacogenetica, di studi clinici randomizzati, di tecnologie di organoidi, di modelli animali transgenici, di bioinformatici. Dovranno essere favorite modalità di condivisione e discussione dei risultati sia in presenza che in remoto non solo con i ricercatori e il personale sanitario ospedaliero e universitario, ma anche con i medici di medicina generale per la trasmissione in tempo reale dei risultati ottenuti della ricerca e la ricostruzione di una rete efficace di medicina territoriale.
- **Centri di riferimento/task force/data base per lo sviluppo di riposizionamento farmacologico** saranno utili anche per la condivisione di risultati su nuovi bersagli per farmaci noti da utilizzare in nuovi ambiti terapeutici.

Una rappresentazione della possibile organizzazione di questi centri di riferimento è illustrata nella seguente figura.





APPENDICE

Allegato A

Resistenza agli antibiotici

Perchè in Italia è necessario fare ricerca sull'antibiotico-resistenza

L'Italia è tra le nazioni europee con la maggiore prescrizione di antibiotici sia a livello ospedaliero che extra-ospedaliero: dati OSMED e ESAC. Si stima che l'Italia sia la nazione europea con il maggior numero di morti annuali dovute all'antibiotico-resistenza, 11.000, pari a un terzo di quelle osservate a livello europeo. Questi fattori inducono a ritenere che la maggior parte delle prescrizioni di antibiotici in Italia potrebbe essere evitata, e che molto resti da fare e debba essere fatto a questo proposito

Qual è il ruolo della Medicina Generale nella prescrizione di antibiotici

Il 90% degli antibiotici in Italia vengono prescritti nelle Cure Primarie da Medici di Medicina Generale che per questo dovrebbero rappresentare il principale target sia per lo studio del fenomeno, sia per l'implementazione di iniziative di informazione e formazione. L'atto prescrittivo, è infatti un comportamento complesso, che coinvolge multiple dimensioni, sia personali che contestuali. Conoscere questi determinanti è di importanza fondamentale per sviluppare interventi efficaci per combattere l'uso irrazionale di antibiotici.

Le Cure Primarie costituiscono quindi un contesto, nel quale condurre studi e ricerche volti alla conoscenza, e quindi al cambiamento delle pratiche di cura. Il coinvolgimento e la formazione dei MMG alla ricerca scientifica di qualità-ancora troppo poco diffusa nelle Cure Primarie italiane- è pertanto urgente ed auspicabile, in quanto permetterà di produrre quelle evidenze contesto-specifiche, necessarie per avere ricadute immediate sulla pratica attraverso l'innescio di azioni virtuose.

Accanto alle azioni già avviate dal sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza promosso dall'Istituto Superiore di Sanità (AR-ISS), sarà fondamentale sostenere la ricerca nazionale finalizzata all'identificazione e sviluppo di nuovi antimicrobici, così come di strategie alternative agli antimicrobici basate, per es., sull'impiego di virus batteriofagi, bacilli probiotici, composti anti-persister rivolti al fenomeno della persistenza batterica, anticorpi monoclonali, e nuovi approcci farmacologici diretti non tanto alle proteine batteriche ma a potenziare bersagli cellulari responsabili dell'eliminazione/neutralizzazione del patogeno, riducendo così grandemente il rischio di induzione di resistenza. Sarà cruciale investire negli studi di ottimizzazione dei regimi di trattamento farmacologico. La ricerca in campo diagnostico dovrà puntare allo sviluppo di metodologie diagnostiche rapide per discriminare nel minor tempo possibile i microrganismi patogeni (virus, batteri, parassiti) insieme al loro profilo di resistenza e consentire nei pazienti l'avvio tempestivo di terapie mirate.

Ridurre la dispersione degli antibiotici nell'ambiente.

Affrontare la diffusione della resistenza e della multiresistenza antimicrobica nell'uomo non può prescindere dal considerare lo stesso rischio che si genera negli animali e nell'ambiente secondo l'approccio One-Health (<https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>). Il forte aumento delle concentrazioni antibiotiche negli ecosistemi naturali, come conseguenza delle attività umane (terapia umana e veterinaria, agricoltura), provoca la selezione di microrganismi resistenti agli antibiotici. Il fenomeno è legato alla capacità dei microrganismi ambientali, naturalmente resistenti agli antibiotici (resistoma ambientale), di trasferire geni di resistenza ad agenti patogeni umani attraverso il meccanismo della trasferimento genico orizzontale. Al fine di limitare la crescita e il propagarsi della resistenza agli antimicrobici è necessario, oltre ad attivare politiche di controllo nell'uso di questi farmaci, dedicare investimenti allo studio e allo sviluppo di tecnologie per migliorare la degradazione degli antimicrobici nell'ambiente.

Refenze per approfondimenti

- <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>



- *Sillankorva S, Pereira MO, Henriques M. Antibiotic Alternatives and Combinational Therapies for Bacterial Infections Front Microbiol. 2019 Jan 18;9:3359*
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.03359/full>
- *J. Peter R. Pelletier, Faisal Mukhtar Passive Monoclonal and Polyclonal Antibody Therapies Immunologic Concepts in Transfusion Medicine. 2020: 251-348.*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153350/pdf/main.pdf>
- *Ding C. & HE J.*
- *Effect of antibiotics in the environment on microbial populations”, Appl.Microbiol. Biotechnol., 87, 925-941, 2010;*
<https://link-springer-com.proxy.unibs.it/content/pdf/10.1007/s00253-010-2649-5.pdf>
- *Nesme J, Cécillon S, Delmont TO, Monier JM, Vogel TM, Simonet P. Large-scale metagenomic-based study of antibiotic resistance in the environment.. Curr Biol. 2014 May 19;24(10):1096-100;*
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982214003285>
- *Vikesland P, Garner E, Gupta S, Kang S, Maile-Moskowitz A, Zhu N. Differential Drivers of Antimicrobial Resistance across the World. Acc Chem Res. 2019 Apr 16; 52(4):916-924.* <https://pubs-acsc-org.proxy.unibs.it/doi/pdf/10.1021/acs.accounts.8b00643>

Allegato B

Ridurre l’impatto dei farmaci nell’ambiente: verso una farmaceutica verde

Con il progredire delle tecniche analitiche, si è resa più evidente la presenza di prodotti farmaceutici nell’ambiente, come conseguenza al loro errato smaltimento, alla dispersione a seguito di assunzione di farmaci per utilizzo sia umano che veterinario. Diversi studi dimostrano la presenza, nelle acque reflue, di farmaci appartenenti alle classi degli antinfiammatori, analgesici, antipertensivi, ipolipidemizzanti, antibiotici, antitumorali, ormoni. Tra gli effetti conseguenti, è possibile ipotizzare allergie, antibiotico resistenza (si veda anche ALLEGATO A), effetti sul sistema endocrino quali alterazioni nel comportamento sessuale e ritardo nella maturazione, sia nell’uomo che negli animali.

Per affrontare questo problema, è prioritario promuovere attività di ricerca per **approfondire l’impatto della dispersione dei medicinali** e dei rischi derivanti per l’ambiente e per gli esseri viventi, anche in relazione alla diffusione e all’incremento della resistenza antimicrobica registrata negli ultimi anni.

Aspetto fondamentale e imprescindibile per raggiungere l’obiettivo comune è sicuramente l’adozione, da parte delle industrie farmaceutiche, di **processi di produzione più ecologici** per sviluppare molecole “più verdi”, con minore impatto sulla salute dell’ambiente e dell’uomo (“Benign-by-Design”).

In tal senso, nell’ultimo decennio, una maggiore consapevolezza dell’importanza della salvaguardia del nostro ambiente ha fatto sì che la “chimica verde” abbia notevolmente ampliato il suo campo di azione e l’attenzione dei ricercatori si è focalizzata sempre di più sull’uso di risorse rinnovabili, solventi più ecologici e processi semplificati in modo da ridurre la quantità di rifiuti pericolosi generati nel processo di sviluppo di farmaci e limitando sensibilmente l’uso di sostanze tossiche. Nonostante gli incoraggianti risultati, rimane una priorità lo sviluppo di **metodologie verdi per la produzione di sostanze ad uso farmaceutico**.

Rimane una necessità per il futuro avere a disposizione eccipienti e farmaci biodegradabili con sottoprodotti non tossici per l’ambiente e che non diano tossicità da accumulo.

Quindi, un approccio che veda soddisfatti da un lato la stabilità dei farmaci, indispensabile per i processi produttivi, per l’imballaggio e per la corretta conservazione dei medicinali stessi, e dall’altro una garanzia di successiva degradabilità ambientale con sottoprodotti che rientrino nei cicli ecologici naturali, rappresenta una sfida ancora in essere.

Perché ci si avvii verso un vero cambiamento occorre, però, che all’impegno dei ricercatori si affianchino anche **approcci normativi concreti per la gestione del green** al fine di arginare i numerosi problemi sulla salute che potrebbero verificarsi dall’accumulo di farmaci e metaboliti tossici.



1.3 Biotecnologie

Contesto attuale, motivazioni ed evoluzioni

Le biotecnologie hanno contribuito in modo determinante all'evoluzione della ricerca nel campo della salute umana, con un impatto profondo in molte aree della medicina e con potenzialità di affrontare molte delle attuali sfide per il miglioramento della salute umana.

La ricerca oncologica italiana, di valore internazionalmente riconosciuto, ha spaziato con successo dagli aspetti preclinici a quelli traslazionali e clinici e ha permesso un miglioramento della pratica clinica come dimostrato dai numerosi contributi italiani alla stesura di linee guida per il trattamento di diverse patologie oncologiche. La competitività a livello internazionale si basa su strutture e reti di ricerca più che buone ma migliorabili, nate da storiche collaborazioni tra Università, Enti di Ricerca pubblici e privati, Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e -in una certa misura- industria. La ricerca oncologica ha il grande aiuto proveniente da Enti di "Fund raising" privati (a titolo esemplificativo e non esaustivo AIRC e AIL) e dalle associazioni pazienti che non solo permettono il finanziamento di progetti di ricerca ma in modo altrettanto importante rendono la ricerca più partecipata permettendo una crescita della consapevolezza del suo valore da parte delle persone comuni. Questa tradizione pluridecennale ha permesso alla comunità scientifica oncologica italiana di ben recepire la rivoluzione tecnologica e culturale successiva alla decifrazione del genoma umana, di rispondere con contributi culturalmente significativi al tema della medicina di precisione e ha tutti gli strumenti per partecipare con successo all'iniziativa Europe Beating Cancer Plan nell'ambito di Horizon Europe (2021-2027).

Per rendere più efficace un piano nazionale di ricerca biotecnologica a supporto dell'oncologia sono necessari tuttavia ulteriori e precise iniziative specifiche, al di là quelle più generali per colmare lacune strutturali comuni ad altri settori della ricerca. E' necessario: i) migliorare conoscenze incentivando la ricerca di base come volano per l'innovazione e il trasferimento industriale; ii) creare o migliorare infrastrutture nazionali con la prospettiva di partecipare con più incisività agli "European Research Infrastructure Consortium" (ERIC); iii) favorire il coinvolgimento industriale. L'aspetto conoscitivo deve focalizzarsi sulla comprensione dell'evoluzione dell'eterogeneità clonale dei tumori e sul ruolo del microambiente tumorale (sistema immune, sistema vascolare, stroma, sistema nervoso) che condizionano i due problemi irrisolti in oncologia: la resistenza ai farmaci e la malattia metastatica.

L'aspetto strutturale deve avere come priorità: i) le biobanche con i loro risvolti etici; ii) l'analisi e la gestione dei dati omici e più in generale "big data"; iii) la creazione sul territorio di "hub" ad alta tecnologia dotati di personale e strumenti adeguati, economicamente auto-sostenibili in tempi valutati da analisi di mercato e aperti a tutti su base progettuale.

Il progressivo aumento dell'età media nel mondo occidentale ed i formidabili progressi compiuti negli ultimi anni dalla ricerca medica hanno determinato un significativo incremento del bisogno di organi e tessuti, e la medicina dei trapianti ha dato un contributo epocale alla prognosi di molte malattie. I sistemi sanitari, in particolare quelli dei paesi più evoluti, si trovano nell'impossibilità di far fronte ad un così rapido aumento di tali richieste, per cui emerge in maniera pressante la necessità di identificare delle strategie terapeutiche alternative al trapianto, fruibili da una fascia di popolazione che chiede risposte immediate, durature ed efficaci.

Le tecnologie che saranno impiegate (molecolari, cellulari, bioinformatiche) rientrano anche nelle competenze anche di altri settori di interesse del PNR. Ciò consentirà di realizzare una piattaforma comune il cui utilizzo condiviso agirà da volano non solo per il contesto Salute, ma anche per altri settori ad esso affini. Questa piattaforma multidisciplinare beneficerà **significativamente di approcci biotecnologici innovativi; fra questi occorre citare: i) studi volti allo sviluppo di tecnologie biologiche sicure per l'applicazione di terapie cellulari (per ripristinare tessuti danneggiati o per il rilascio di molecole capaci di innescare "effetti terapeutici" sul tessuto danneggiato); ii) studi di riprogrammazione epigenetica di cellule malate a causa di fattori ambientali come malnutrizione e inquinamento, iii) analisi degli effetti indesiderati di farmaci, tossine esogene o malattie materne durante la gestazione; iv) utilizzo di cellule ingegnerizzate tramite editing genetico.**



Le biotecnologie hanno dato un impulso notevole nella ricerca anche nel campo delle Neuroscienze e l'Italia è significativamente, anche per ragioni storiche, tra le nazioni europee più produttive in termini di pubblicazioni scientifiche nel settore. La ricerca italiana ha beneficiato, come in tutto il mondo, di **innovazioni tecnologiche e biotecnologiche che hanno consentito un approfondimento senza precedenti delle conoscenze di base dei meccanismi biologici e molecolari che consentono al nostro cervello di interpretare il mondo, di assorbire e decodificare informazioni estremamente complesse, in altre parole di pensare**. D'altra parte il sistema nervoso (SN), nonostante questi indubitabili progressi, rappresenta il sistema più complesso (isolato ed al contempo estremamente connesso e sensibile agli stimoli del mondo esterno) ed oscuro del nostro organismo. Infatti, se da un lato possiamo indubitabilmente descrivere i progressi in termini di conoscenza di alcuni meccanismi molecolari di base delle funzioni fisiologiche neuronali, delle connessioni tra sistemi di neuroni anche in termini di conoscenza funzionale (si pensi al *neuroimaging* o alle sperimentazioni di interconnessione macchina-cervello), d'altra parte dobbiamo constatare, in Italia come a livello mondiale, **l'assenza di avanzamenti significativi nel campo della prevenzione e cura delle maggiori patologie neurodegenerative, neurologiche e psichiatriche**. L'assenza di risultati clinicamente rilevanti, nonostante gli sforzi profusi nei vari programmi nazionali ed internazionali, è ascrivibile a diversi fattori, di cui certamente il più importante è la specifica e quasi sconosciuta organizzazione molecolare, cellulare, strutturale e funzionale del SN che rimane quasi completamente ignota. In effetti, la difficoltà intrinseca di studiare un tessuto così interconnesso in grado di generare, attraverso processi a noi ignoti, processi mnemonici e cognitivi unici nel mondo animale, può rappresentare un limite, quasi filosofico, estremamente difficile da superare. Tuttavia alcuni aspetti tecnici, culturali, organizzativi del sistema della ricerca hanno certamente "favorito" questo parziale fallimento. **Facciamo riferimento, ad esempio, all'affidamento, quasi monolitico, a teorie scientifiche molto radicate/sponsorizzate che hanno assorbito la maggior parte degli investimenti in ricerca, lasciando poco spazio alla discussione aperta e alla ricerca di ipotesi alternative**; all'accentramento eccessivo in pochi centri di eccellenza delle risorse tecnologiche (ed economiche) per la ricerca. Per superare questi limiti occorre quindi pensare ad una rete della ricerca più aperta anche ad idee non ortodosse, più interconnessa, anche a centri apparentemente periferici, tornando a valorizzare le idee. **In questo quadro nuovi approcci biotecnologici, quali ad esempio le scienze "omiche", le nanotecnologie, le nuove tecnologie di *imaging* e di AI, utilizzate dall'ambito di nuovi paradigmi per esplorare ipotesi innovative nel campo delle patologie neurodegenerative/neurologiche/psichiatriche (ND/N/P) rappresentano forse lo strumento più adatto per raggiungere gli obiettivi di innovazione che il momento richiede, quali: 1) creare modelli cellulari, multiorgano ed animali innovativi; 2) identificare nuovi ed affidabili marcatori e bio-marcatori per le principali patologie ND e N/P; 3) identificare e caratterizzare i nuovi meccanismi di comunicazione interneuronale dipendenti da vescicole esocitotiche; 4) identificare fattori ambientali, nell'accezione più ampia, come modulatori delle patologie ND/N/P; 5) integrare approcci "omici" alle tecnologie di *imaging* di AI nello studio della rete di networking neuronale; 6) identificare nuovi target terapeutici e nuove molecole per terapie farmacologiche classiche o di *repositioning*.**

Le biotecnologie hanno dato un contributo fondamentale anche alla comprensione dei meccanismi con cui i microrganismi intervengono nella patogenesi di molte malattie umane ed animali, rendendo possibile sviluppare strumenti ed elaborare strategie per diagnosticare, curare e prevenire efficacemente molte malattie da infezione. I progressi in questo settore conseguiti negli ultimi decenni sono unanimemente riconosciuti come uno dei principali fattori che hanno portato all'incremento della durata media della vita e al miglioramento dello stato di salute della popolazione umana ed animale. D'altra parte, negli ultimi anni, sono rapidamente aumentate le conoscenze sulla complessità del microbiota che normalmente colonizza alcuni distretti corporei e sui ruoli che svolge nel mantenimento dello stato di salute e nella patogenesi di varie malattie, ed è stata anche prodotta in modo definitivo **la dimostrazione del possibile ruolo terapeutico della manipolazione del microbiota umano, aprendo prospettive di grande interesse nel campo delle terapie innovative basate su un approccio biotecnologico**. La ricerca italiana su questi aspetti ha una tradizione consolidata, con risultati ampiamente riconosciuti a livello internazionale.

Le sfide in questo ambito, tuttavia, sono tutt'altro che risolte e restano ancora molti problemi da affrontare. Ampie fasce di popolazione, prevalentemente nei paesi a basso reddito, hanno un accesso molto limitato alle



cure mediche di base ed avanzate e ai programmi di prevenzione, a causa del loro alto costo e limitata sostenibilità e fruibilità in certi contesti sociali. D'altra parte, l'avanzamento della medicina e delle tecnologie utilizzate in campo biomedico hanno portato ad un sostanziale incremento nelle categorie e nel numero di individui maggiormente suscettibili alle patologie infettive, con una conseguente maggiore complessità nel repertorio degli agenti infettivi coinvolti. L'emergenza di nuovi patogeni microbici, legata alla rapida evoluzione microbica e favorita dall'antropizzazione di aree remote, dalla zootecnia intensiva o da modificate condizioni ambientali è rimasta una minaccia importante e ricorrente (come dimostra la recente pandemia di COVID-19), mentre l'uso massiccio di farmaci antimicrobici sia in ambito clinico che in altri ambiti (veterinario, agrario, industriale) ha portato alla selezione di resistenze antimicrobiche che hanno progressivamente ridotto l'efficacia dei farmaci disponibili. In questo contesto, l'aumento della mobilità della popolazione per la possibilità di trasporti a basso costo e per l'incremento di fenomeni migratori, ha contribuito alla diffusione rapida di patogeni infettivi modificando le condizioni epidemiologiche e favorendo diffusione pandemiche in tempi rapidi. Infine, le conoscenze sul microbiota e sulle relazioni con l'ospite nella salute e nelle malattie umane ed animali restano ancora limitate, a fronte del grande interesse generato dalle potenzialità che lo studio e la manipolazione del microbiota possono offrire in campo medico e veterinario.

La ricerca nel campo delle biotecnologie per ampliare le conoscenze sulle relazioni microrganismi-ospite e per sviluppare di tecnologie innovative per la diagnosi, terapia e profilassi delle malattie a patogenesi microbica resta quindi di primaria importanza per affrontare i problemi irrisolti o emergenti, e deve essere indirizzata in un modo flessibile e dinamico che tenga conto della necessità di rapide revisioni e rimodulazioni delle priorità individuate anche al variare di emergenze epidemiologiche impreviste.

I cambiamenti climatici, il depauperamento delle risorse energetiche e il crescente impatto ambientale sulla salute umana rappresentano problemi globali e multifaccettati, che richiedono un approccio multidisciplinare. In tale contesto, **le biotecnologie microbiche possono rappresentare un valido strumento per la soluzione dei diversi aspetti di tale problema, dalla produzione di molecole per la cura della salute alla produzione di energia rinnovabile per la salvaguardia dell'ambiente, dalle biotrasformazioni e valorizzazione delle biomasse in esubero alla degradazione enzimatica di microplastiche, passando per l'impiego di nuove strategie ecocompatibili nell'agricoltura intensiva.**

Nei vari settori di interesse, il miglioramento del coinvolgimento industriale e la partnership Università/Enti di ricerca fino ad ora è stato sicuramente al di sotto delle aspettative a causa di 3 maggiori problemi: i) la mancanza nelle Università e negli Enti di Ricerca di figure professionali capaci di valorizzare in termini industriali il lavoro scientifico accademico; ii) spesso l'assenza di *vision* condivise tra partner Accademici/Enti di ricerca e Industriali, a medio termine; iii) la necessità di migliorare progetti culturali condivisi quali ad esempio il dottorato industriale.

Rilevanza rispetto alle transizioni ambientale, digitale, economica, energetica e sociale

Le biotecnologie oncologiche, soprattutto se declinate nei termini dell'oncologia di precisione, possono essere stimolo soprattutto per le transizioni economica, sociale e digitale. In termini economici l'oncologia di precisione è propulsore per l'innovazione tecnologica e la sua industrializzazione sia farmacologica che manifatturiera. Al di là della messa a punto di nuovi farmaci e/o strategie terapeutiche, la medicina di precisione richiederà lo sviluppo di test diagnostici e di strumenti nanotecnologici per ottimizzare e ridurre i costi dei trattamenti. Nello stesso tempo occorrerà lo sviluppo di nuovi modelli di sostenibilità economica che deve prevedere l'ammortamento e la copertura



dei costi iniziali elevati prima che i benefici economici siano valutabili a lungo termine grazie alla riduzione dei tempi di ospedalizzazione e l'abolizione dei costi legati all'esclusione di farmaci non idonei per il singolo paziente. Dal punto di vista sociale l'oncologia di precisione contribuirà a cronicizzare una malattia attualmente curabile solo nel 50% dei casi e destinata a incrementare la propria incidenza nei prossimi 20 anni. Oltre a ciò sarà necessario il potenziamento dei rapporti tra la ricerca preclinica e clinica e le associazioni dei pazienti che da un lato avranno il compito di vigilare su atti di accanimento terapeutico e di stimolare la ricerca ma che inoltre contribuiranno ad aumentare l'importanza sociale della ricerca. **Migliori percorsi diagnostici e terapeutici proposti al paziente grazie alle biotecnologie oncologiche devono stimolare lo sviluppo della telemedicina, di progetti di prevenzione e di valutazione di gruppi di rischio ottenuti mediante algoritmi di *deep learning* e *machine learning*, di progetti di *cybersecurity* per la tutela dei dati sensibili clinici.**

Il progressivo aumento dell'età media nel mondo occidentale ed i formidabili progressi compiuti negli ultimi anni dalla ricerca medica hanno determinato un significativo incremento del bisogno di organi e tessuti. I sistemi sanitari, in particolare quelli dei paesi più evoluti, si trovano nell'impossibilità di far fronte ad un così rapido aumento di tali richieste, per cui emerge in maniera pressante la necessità di identificare delle strategie terapeutiche alternative al trapianto, fruibili da una fascia di popolazione che chiede risposte immediate, durature ed efficaci. **Le biotecnologie applicate alla medicina rigenerativa, ai trapianti e dell'ingegnerizzazione dei tessuti potranno fornire quindi risposte sociali, energetiche ed economiche di grande rilevanza. Questi approcci insieme all'uso di piattaforme digitali condivise, alla creazione di una banca nazionale di cellule staminali pluripotenti indotte potranno ridurre i tempi di attesa ed abbassare il numero di decessi dovuti all'impossibilità di reperire l'organo da trapiantare. Le biotecnologie impiegate saranno molecolari, cellulari, permetteranno la riduzione dell'impiego di test su animali, si avvarranno di competenze bioinformatiche, offrendo applicazioni alla transizione digitale, ambientale e spunto per lo sviluppo di nuovi presidi e soluzioni terapeutiche. La realizzazione di piattaforme comuni il cui utilizzo condiviso agirà da volano per il contesto Salute, sia a livello di miglioramento sociale (vedi Sanità pubblica) ambientale (riduzione test su animali) ma anche per lo sviluppo digitale ed economico/industriale in campo terapeutico.**

Uno dei campi in cui l'interazione tra ambiente e sviluppo organico dell'essere umano è più condizionante è certamente quello della neurobiologia. Forte (e sottostimato) è il legame tra sviluppo di patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche (ND/N/P) e l'ambiente, inteso invero nella accezione più ampia. **La presenza di inquinanti derivati da antropizzazione, agenti infettivi virali e non, fattori legati all'alimentazione, stress, interazioni sociali, instabilità genetica e modificatori ormonali ed epigenetici, hanno tutti un forte legame con lo sviluppo di patologie a carico del sistema nervoso. Le biotecnologie hanno, negli ultimi decenni, impresso uno sviluppo notevole alle conoscenze delle interazioni tra "ambiente" (nell'accezione più ampia possibile) e cervello.**

La transizione energetica e la riduzione di fonti inquinanti, oltre a rappresentare certamente un vantaggio in termini di salute globale e di vantaggi economici, sono l'unica via percorribile per ridurre il fardello derivato da inquinamento per le patologie ND/N/P. Le biotecnologie, sono un evidente e lampante modello propulsore per l'innovazione tecnologica e l'industrializzazione sia farmacologica sia diagnostica. Gli investimenti in ricerca sviluppo nel campo delle patologie ND/N/P rappresentano un'occasione di sviluppo ed innovazione tecnologica per sostenere la competitività delle imprese nel campo della salute e delle biotecnologie, favorendo i processi di transizione digitale, contribuendo a creare un tessuto economico più competitivo e resiliente per imprese ed università ad alto contenuto tecnologico nell'ambito dell'economia circolare e della sostenibilità ambientale. **L'auspicabile sviluppo di test diagnostici in grado di anticipare l'esordio di patologie neurologiche dall'alto costo economico, sociale ed emotivo consentirebbe di ottimizzare e di ridurre i costi sociali e sanitari legati a tali patologie. Nello stesso tempo l'eventuale sviluppo di nuove terapie per alcune delle patologie ND/N/P di cui sopra rappresenterebbe un enorme potenziale beneficio in termini di salute, sociale, psicologico ed economico tale da consentire di riallocare risorse immense in altri campi della conoscenza e della salute.**

La recente evoluzione demografica, sociale ed economica ha modificato e sta modificando rapidamente e in modo spesso imprevedibile molti ecosistemi naturali, con un impatto che si riflette sulla salute umana ed animale anche nel campo delle malattie da infezione. L'antropizzazione di aree remote e la maggior promiscuità con certi ecosistemi



naturali e con allevamenti intensivi possono favorire l'emergenza di nuovi patogeni per fenomeni di *spillover*, come del tutto recentemente si è verificato per SARS-CoV-2 e in passato per altri agenti infettivi capaci di diffusione epidemica e pandemica. Per tenere sotto controllo questi fenomeni di grande interesse per la salute pubblica, **le tecnologie diagnostiche per la sorveglianza su larga scala degli agenti infettivi rivestono una notevole rilevanza, specialmente se garantiscono la sostenibilità economica anche per contesti a basso reddito e sfruttano la transizione digitale per la gestione rapida ed efficiente delle informazioni.** D'altra parte, **le biotecnologie innovative per la diagnosi, terapia e profilassi delle malattie da infezione, combinate con le nuove tecnologie offerte dalla transizione digitale per migliorare la fruizione dei dati da parte dei sistemi sanitari e della popolazione, hanno assunto una rilevanza crescente non solo per la salute umana ma anche per le ricadute economiche sulle filiere produttive.**

Le biotecnologie microbiche devono operare a sostegno dello sviluppo economico, della tutela e della riqualificazione ambientale, della valorizzazione eco-compatibile e dello sviluppo sostenibile del territorio, promuovendo l'attuazione dell'economia circolare, nell'ambito di una strategia di tutela dell'intero territorio attraverso l'incremento di tutti i settori produttivi nel rispetto dell'ambiente e delle normative europee. In questa prospettiva, le competenze e tecnologie multidisciplinari necessarie alla attuazione dell'economia circolare devono essere tali da coprire l'intera filiera della conversione e valorizzazione eco-friendly dei rifiuti attraverso attività quali, ad esempio: **l'individuazione delle risorse (biomasse non in competizione con la catena alimentare e scarti) inesplorate utilizzabili come materie prime per la produzione sostenibile di composti chimici, carburanti, energia e materiali; l'integrazione di tecnologie sostenibili per la trasformazione di risorse e l'identificazione di prodotti ecosostenibili da sviluppare in sostituzione di analoghi da fonti fossili.** L'impatto dell'impiego delle tecnologie microbiche è ad ampio spettro: difatti tali tecnologie consentono di produrre antibiotici e materiali per la medicina rigenerativa *et cetera*; di migliorare le qualità nutrizionali di prodotti agricoli e limitare l'uso dei pesticidi; di realizzare processi di biodegradazione delle microplastiche; di convertire biomasse residuali in biocarburanti come strategia per la mitigazione dei cambiamenti climatici e per la salvaguardia del nostro pianeta.

Obiettivi 2021 – 2027

Oncologia

Gli obiettivi dovranno focalizzarsi alla soluzione dei problemi analizzati e clinicamente non risolti. In particolare dovranno essere migliorate le conoscenze e gli strumenti biotecnologici i) per indagare l'eterogeneità clonale tumorale e trarre da queste conoscenze percorsi utili alla pratica clinica; ii) per valutare il ruolo del microambiente nella genesi del tumore, della sua progressione metastatica e della risposta alle terapie.

Medicina Rigenerativa, Trapianti d'Organo ed Ingegneria dei tessuti

Gli obiettivi dovranno concentrarsi sullo sviluppo di approcci biotecnologici innovativi quali i) lo sviluppo di tecnologie biologiche sicure per l'applicazione di terapie cellulari (per ripristinare tessuti danneggiati o per il rilascio di molecole capaci di innescare "effetti terapeutici" sul tessuto danneggiato); ii) a interventi di riprogrammazione epigenetica di cellule malate a causa di fattori ambientali come malnutrizione e inquinamento, iii) all'analisi degli effetti indesiderati di farmaci, tossine esogene o malattie materne durante la gestazione; iv) all'utilizzo di cellule ingegnerizzate tramite editing genetico; v) la creazione di biobanche e di piattaforme digitali che aiutino l'applicazione e la trasferibilità dei risultati raggiunti.

Patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche

Nuovi approcci biotecnologici, quali ad esempio le scienze "omiche", le nanotecnologie, le nuove tecnologie di *imaging* e di AI, devono integrarsi a tutto il repertorio delle biotecnologie per esplorare ipotesi innovative nel campo delle neuroscienze. I maggiori problemi irrisolti che possono giovare di approcci biotecnologici sono: 1. creare modelli cellulari innovativi di patologia attraverso tutte le tecnologie a disposizione; 2. creare modelli complessi (ad es.



multiorgano) ed in piccoli animali (*C. elegans*, Zebrafish, *Drosophila*, etc.) a basso costo ed innovativi; 3. identificare marcatori e bio-marcatori innovativi nelle patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche; 4. identificare e caratterizzare i meccanismi di comunicazione intercellulare nel SNC dipendenti da vescicole extracellulari; 5. identificare nuovi metodi e tecnologie di neuroimmagine relativi alle malattie neurodegenerative, neuroinfiammatorie, psichiatriche e nell'ambito della neuroriabilitazione; 6. identificare e caratterizzare i fattori ambientali che possano aumentare il rischio o contribuire direttamente allo sviluppo di malattie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche; 7. proporre metodologie terapeutiche innovative per le maggiori patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche.

Interazioni microrganismi-ospite nella salute umana e nelle malattie

Gli obiettivi dovranno focalizzarsi alla soluzione dei principali problemi non risolti in questo settore. In particolare dovranno essere: i) ampliate le conoscenze sul ruolo del microbiota umano ed animale e delle interazioni transkingdom nel mantenimento dello stato di salute e nella patogenesi delle malattie, e sviluppate applicazioni diagnostiche e terapeutiche innovative basate su analisi e manipolazione del microbiota; ii) sviluppate tecnologie ed algoritmi innovativi per migliorare la diagnostica delle malattie da infezione e la sorveglianza dei patogeni infettivi con potenziale epidemico/pandemico; iii) sviluppate strategie e prototipi innovativi per prevenire e combattere le malattie da infezione basati su nuovi vaccini e terapie ad approccio biotecnologico, con attenzione particolare a patogeni zoonotici emergenti o negletti, e al fenomeno delle farmaco-resistenze.

Biotecnologie microbiche per la salute

Gli obiettivi dovranno concentrarsi sulla soluzione dei principali aperti in questo settore. In particolare: i) gestione intelligente delle biomasse vegetali e loro conversione/valorizzazione in prodotti a base biologica e biocarburanti mediante trasformazioni microbiche; ii) produzione sostenibile/"green" su base microbica di molecole a valore terapeutico o nutraceutico, nanoparticelle da usare in ambito diagnostico, e prodotti per il tissue engineering, adiuvanti, e idrogel per il rilascio controllato di farmaci; iii) sviluppo di soluzioni eco-compatibili e sostenibili su base microbica per la gestione e la biodegradazione delle miscele di rifiuti di plastica; iv) utilizzo di microrganismi in agricoltura come strategia ecosostenibile per aumentare la produttività, migliorare le qualità nutrizionali di prodotti agricoli e limitare l'uso dei pesticidi.

Terapia genica e medicina personalizzata

La medicina ha spesso adottato analoghi approcci per la cura di pazienti con medesima malattia, anche adattando dosaggi e persino la via di somministrazione in base ai singoli pazienti, tale sforzo si è rivelato insufficiente, come mostrato dalla alta percentuale di pazienti che non rispondono alle terapie comuni. Il dato non è del tutto inaspettato, considerando che l'insieme dei farmaci disponibili interferisce con l'attività di meno dell'1% del genoma umano e ignora le potenzialità terapeutiche di azione sul restante 99%. Alla luce di quest'ultima considerazione, l'analisi dei singoli genomi può diventare uno strumento chiave a disposizione della medicina per permettere la prescrizione dei farmaci più adatti e personalizzati secondo il proprio genoma, nell'ottica di sfruttare proprio quel 99% di potenzialità terapeutiche inesplorate. Questo approccio piuttosto recente prende il nome di Medicina Personalizzata o di precisione. Saranno obiettivi di questa articolazione **1. ottimizzare la messa a punto di vettori virali per l'espressione di RNA/proteine di potenziale uso terapeutico per malattie genetiche rare o per la cura di malattie complesse; 2. identificare nuove tecnologie scalabili a base di acidi nucleici che possano modificare o ripristinare l'espressione genica fisiologica o inibire la replicazione di agenti infettivi; 3. identificare nuove molecole a RNA (per es. siRNA o miRNAs) che possano essere utilizzate come farmaci; 4. sviluppare nuovi algoritmi di predizione della struttura degli acidi nucleici e della loro interazione con proteine; 5. identificare le modifiche chimiche necessarie alla stabilizzazione in vivo degli acidi nucleici; 6. sviluppare approcci innovativi per il rilascio di queste molecole in vivo (per es. nanoparticelle, esosomi, nuovi vettori virali); 7. messa a punto di una filiera di produzione di acidi nucleici/vettori virali in condizioni GMP al fine di implementare lo sviluppo di una industria biotecnologica nazionale nel campo della terapia genica e a base di acidi nucleici.**



Key performance indicators

Dopo ampia discussione il Gruppo di Lavoro ritiene che:

- sia importante individuare degli indicatori misurabili per monitorare la performance del PNR;
- sia necessaria la disponibilità di analisti che misurino un baseline per gli indicatori individuati all'inizio del PNR (31 dicembre 2020), e poi durante e alla fine dello svolgimento del PNR;
- data la interdisciplinarietà tipica dell'ambito Biotecnologie e con gli altri ambiti del grande ambito Salute, sembrerebbe appropriato definire indicatori riferiti anche all'intero ambito Biotecnologie (e possibilmente anche all'intero grande ambito Salute, dopo condivisione con gli altri Gruppi di Lavoro).

Alcuni possibili indicatori da considerare sono riproposti di seguito:

- pubblicazioni (trend numero totale, trend numero in riviste appartenenti al Q1 del settore di riferimento rispetto al totale; trend IF medio delle pubblicazioni per il settore di riferimento);
- brevetti (trend numero brevetti);
- spin-off (trend numero spin-off);
- attrazione di finanziamenti istituzionali europei (trend finanziamenti);
- tasso di occupazione (ricercatori, tecnologi) sia presso centri di ricerca pubblici (università, EPR) che private;
- infrastrutture: potenziamento di infrastrutture di ricerca a valenza nazionale (IRN) e regionale (IRR) in ambito biomedico-biotecnologico; implementazione di processi di networking fra IRs; creazione di almeno un'infrastruttura tecnologica di alta complessità con sedi e regole capaci di soddisfare le esigenze nazionali;
- TRL: aumento del TRL oltre un valore soglia (almeno tre classi da inizio a fine progetto);
- Aumento piattaforma partecipazione da parte di gruppi di ricerca NON finanziati precedentemente.

Articolazione 1. Oncologia

La patologia oncologica, sia nei paesi ad alto reddito sia in quelli emergenti che hanno acquisito abitudini e stili di vita dei Paesi occidentali, continua ad essere un'emergenza clinica e sociale aggravata dalla longevità delle popolazioni. L'International Agency for Research on Cancer stima che l'incidenza mondiale dal 2018 al 2040 passerà da 18,1 a 29,5 milioni di nuovi casi all'anno (+63%). Il futuro inoltre sarà caratterizzato da una maggior incidenza di tumori attualmente poco frequenti che acquisiranno, per cause disparate, una significativa rilevanza clinica: i carcinomi del pancreas, il mesotelioma e il cancro della prostata si affiancheranno agli attuali "big killer" (colon-retto, polmone, mammella).

Negli ultimi 15 anni, le tecnologie "omiche" e la loro analisi bioinformatica, accompagnate dagli studi della struttura molecolare degli oncogeni e dello sviluppo di farmaci capaci di correggere l'alterata funzione della proteina mutata, hanno costituito le basi dell'oncologia di precisione, prefigurando un trattamento del paziente oncologico basato non solo sull'istotipo e la classificazione TNM, ma su classificatori molecolari, al momento prevalentemente limitati all'analisi dell'esoma. Contemporaneamente a questi approcci, sempre di più si è percepita la complessità della malattia oncologica, che per la sua piena e spesso infausta manifestazione non dipende solo dall'effetto delle mutazioni somatiche, ma anche dalle reciproche influenze tra la cellula neoplastica e le cellule del microambiente a cui, per certi distretti anatomici, si aggiunge lo specifico microbioma. Questi circuiti sono responsabili non solo della modalità di progressione della malattia, ma anche nel determinare la risposta ai farmaci che spesso, a parità di diagnosi, può essere significativamente differente da paziente a paziente.

L'oncologia di precisione, con la diagnosi precoce e la prevenzione primaria, rappresenta sicuramente la via maestra per rendere maggiormente curabile il cancro, ma questi primi dieci anni di esperienza hanno dimostrato la necessità di trovare soluzioni a problemi emergenti e in gran parte inattesi. Tre sono i problemi scientifici e conoscitivi che richiedono uno sforzo significativo nei prossimi anni:

- l'eterogeneità genomica ed epigenetica all'interno di uno stesso tumore e delle sue metastasi, con conseguenze sia diagnostiche che terapeutiche;
- le caratteristiche fenotipiche e genotipiche di una cellula con capacità metastatizzanti;



- i circuiti reciproci tra cellula tumorale e microambiente (vasi sanguigni e linfatici, leucociti, fibroblasti, nervi, proteine della matrice extracellulare) a livello del tumore primario e della sede di metastatizzazione.
- Le frammentarie conoscenze su questi aspetti della biologia del cancro hanno un impatto su altrettanti aspetti clinici:
- la resistenza primaria e acquisita alle terapie a bersaglio molecolare definito e alle terapie biologiche, quali l'immunoterapia e i farmaci anti-angiogenetici;
- la consapevolezza che tra le diverse "omiche" la sola analisi dell'esoma non è stata sufficiente a raggiungere gli auspicati miglioramenti diagnostici necessari all'oncologia di precisione;
- la necessità della definizione e messa a punto di nuovi biomarcatori e conseguentemente di possibili nuovi approcci terapeutici.

Le biotecnologie devono pertanto integrarsi trans-disciplinarmente, sia con le altre cosiddette scienze dure (informatica, scienze dei materiali, fisica, matematica), che con la clinica oncologica e le biobanche per contribuire alla soluzione delle problematiche sopra definite.

Non dobbiamo dimenticare neppure lo studio dei contesti e delle loro transizioni in cui la malattia oncologica si sviluppa in particolare lo studio del contesto ambientale, economico e sociale. Non da meno l'uso del digitale come risorsa da integrare, validare a "problematica" da indagare.

Obiettivi

L'obiettivo generale è quello di proporre soluzioni biotecnologiche per risolvere gli attuali problemi diagnostici e terapeutici in oncologia con la prospettiva di rendere accettabile la qualità della vita del paziente favorendo percorsi di medicina di precisione.

Contribuiscono al raggiungimento di questo traguardo avanzamenti nell'ambito i) della diagnosi precoce della malattia tumorale e ii) della progressione metastatica, iii) del superamento della resistenza primaria e acquisita ai farmaci e iv) della messa a punto di nuovi farmaci e strategie terapeutiche utilizzando anche farmaci già in uso, ma con nuove indicazioni scaturite da ulteriori conoscenze sulla loro farmacodinamica.

La diagnosi precoce della patologia tumorale. Dal punto di vista strettamente biotecnologico, occorre migliorare l'utilizzo dei dati omici (esoma, genoma, trascrittoma, epigenoma, proteoma, metaboloma), sia in vivo che su tessuti. Gli sforzi di classificare molecolarmente i tumori sulla base esclusiva dell'esoma non hanno portato a significativi miglioramenti diagnostici e pertanto è necessario integrare risultati multi-omici per mettere a punto classificatori molecolari più affidabili. L'identificazione di "firme molecolari integrate", la capacità di identificare tra loro analiti misurabili precocemente nei liquidi biologici e nei tessuti e la validazione su studi osservazionali, prima retrospettivi e successivamente prospettici, rappresenta una strategia per affinare la capacità diagnostica precoce. Parallelamente occorrono nuovi impulsi all'affinamento della biopsia liquida estendendola, non solo dall'analisi del DNA tumorale, ma come precedentemente citato ad altre molecole (metaboliti, RNA, proteine) e alle microvescicole con il loro contenuto (definibile come biopsia liquida multiplex). L'interpretazione rigorosa dei risultati e un loro utilizzo prospettico richiede una forte collaborazione con progetti di intelligenza artificiale e di analisi multiparametrica dei "big data" che comprendano anche altre informazioni (co-morbilità, stili di vita, tratti genetici, etc).

Risultati di successo di questa strategia devono essere successivamente implementati per migliorare la visualizzazione del tumore sia in vivo, che su tessuti fornendo strumenti per meglio indirizzare le emergenti tecniche ottiche e spettroscopiche (risonanza magnetica nucleare, vibrazionale, assorbimento atomico, risonanza di spin elettronico, UV/visibile, infrarosso) e nucleari (positron emission tomography) e per creare strumenti nano/microtecnologici diagnostici, in prospettiva di progetti volti a rendere più diffusa e fruibile la combinazione tra i "point of care" e la digitalizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici.

Lo scopo di questo obiettivo è quindi definire una serie di determinanti molecolari integrati (firma molecolare integrata) finalizzati a una diagnosi precoce della malattia.

Diagnosi precoce della malattia metastatica. La comparsa di metastasi loco-regionali e a distanza è l'elemento clinico che più di altri condiziona negativamente la prognosi della malattia. È inoltre esperienza comune che non



necessariamente la diagnosi precoce e la tempestiva rimozione chirurgica salvaguardino l'insorgenza di metastasi anche dopo un breve periodo dall'intervento. Al momento le analisi molecolari condotte sul tumore primario non hanno permesso di definire caratteristiche specifiche e predittive del processo di metastatizzazione. Attualmente la conoscenza del processo di metastatizzazione ha più dubbi che certezze e occorre rispondere ad alcuni quesiti non ancora risolti: i) quali sono le caratteristiche delle cellule del tumore primitivo con capacità metastatizzanti?; ii) come fa una cellula tumorale a sopravvivere ad un ambiente ostile, quale il torrente circolatorio o linfatico?; iii) quali sono i criteri di selezione del tessuto da colonizzare?; iv) come è possibile superare la barriera costituita dai capillari ematici?; v) perché certe metastasi o micrometastasi rimangono silenti per anni?

Le risposte a questi quesiti devono per forza concentrarsi sulle caratteristiche molecolari e biologiche della cellula metastatizzante, delle caratteristiche del tessuto ospitante, cercando anche di comprendere il ruolo dell'eventuale microbioma tissutale e del "repertoire" immunologico del paziente, e infine dei circuiti paracrini che si vengono a instaurare tra la cellula neoplastica e il microambiente.

Il successo in questo obiettivo richiede primariamente la messa a punto di modelli in vivo (animali geneticamente modificati, patient-derived xenograft in topi umanizzati, modelli ortotopici singenici) e in vitro (culture 3D, organoidi, bioprinting) e approcci molecolari (single cell multi-omics) per comprendere il ruolo del microambiente nel condizionare il successo del "seeding" della cellula metastatica e poi determinare l'evoluzione della metastasi da dormiente a clinicamente rilevante, nonché la risposta ai farmaci. Questo sforzo deve essere necessariamente combinato con l'analisi molecolare della cellula tumorale con particolare attenzione alla sua evoluzione clonale.

L'avanzamento nella conoscenza di questi aspetti della malattia metastatica analizzati con tecniche multi-omiche potrà definire possibili indicatori precoci dell'inizio del processo da confermare poi in studi clinici osservazionali.

La messa a punto di modelli di malattia metastatica potrà anche permettere l'avanzamento della sperimentazione preclinica / traslazionale.

Scopi di questo obiettivo sono l'incremento delle conoscenze del processo metastatico, l'identificazione di biomarcatori integrati per predire i rischi di metastatizzazione del tumore primitivo rimosso chirurgicamente e la creazione di modelli utili alla ricerca preclinica traslazionale.

Il superamento della resistenza primaria e acquisita ai farmaci a bersaglio molecolare o biologico definito. La nuova generazione di farmaci biologici, quali anticorpi o piccole molecole chimiche capaci di interferire su molecole e processi biologici definiti, ha affiancato le terapie standard in oncologia, quali la chemioterapia e la radioterapia.

Tuttavia, e in certa misura, inaspettatamente, il problema delle resistenze primarie o acquisite è parso evidente. I meccanismi attualmente conosciuti vanno dalla selezione di cloni che modificano l'assetto mutazionale iniziale e driver per la malattia, alla capacità della cellula tumorale trattata farmacologicamente di utilizzare il microambiente, il quale produce molecole che ne attivano la crescita indipendentemente dal blocco farmacologico attuato, a un assetto genomico che, pur in presenza della mutazione bersagliabile farmacologicamente, protegge il clone tumorale stesso, a un pre-esistente microambiente che rende inefficace la terapia, per esempio riducendo la biodistribuzione del farmaco o proteggendo la cellula neoplastica dall'effetto del farmaco stesso.

Significativi avanzamenti nella soluzione del problema richiedono la messa a punto di modelli traslazionali in vitro e in vivo che considerino: i) una miglior definizione molecolare del tumore a parità di istotipo e della sua eterogenità clonale; ii) l'identificazione del ruolo del microambiente tumorale nel determinare la resistenza (meccanismi "cell autonomous" e "non cell autonomous"); iii) modelli per test farmacologici che tengano in conto di nuovi classificatori molecolari; iv) definizione di nuovi target terapeutici e diagnostici; v) scoperta precoce della ripresa della malattia ovvero della comparsa della resistenza (biopsia liquida non solo per DNA circolante, ma per metaboliti, RNA, microvescicole); vi) il "repurposing" di farmaci già in uso in accordo a nuove conoscenze sulla farmacodinamica e/o a nuove modalità di somministrazione.

In particolare i modelli per ritardare o superare la resistenza ai farmaci dovranno sfruttare le nuove possibilità determinate dalle tecniche di "genome editing" e cercare di ricapitolare al meglio la situazione clinica con l'utilizzo di "patient-derived xenografts" umanizzati e organoidi 3D in vitro che non comprendano solo la componente neoplastica del tumore, ma anche la componente stromale incluso il sistema immune. Modelli animali



immunocompetenti potranno essere utili per identificare al meglio processi cellulari e molecolari coinvolti nella resistenza per poi essere validati in modelli umani in vitro e in studi clinici.

Lo scopo di questo obiettivo è ampliare la conoscenza sui meccanismi di resistenza ai farmaci, sviluppare modelli preclinici per testare nuovi regimi terapeutici (associazione tra farmaci, tipologia e tempistica di somministrazione) di facile e rapida traslazione in studi clinici.

Messa a punto di nuove strategie terapeutiche o la capacità di identificare nuovi impieghi per farmaci già utilizzati. L'ampliamento del "portfolio" di molecole anti-tumorale è una necessità, ma deve basarsi su solide conoscenze dei processi molecolari e cellulari e dovrebbe inoltre favorire nuove applicazioni di farmaci già esistenti. La conoscenza dei processi di oncogenesi e dei geni che, una volta mutati, li guidano è generalmente nota. Tuttavia le attuali conoscenze che legano una o più mutazioni drivers alla deregolazione di un processo biologico nascono prevalentemente da approcci riduzionistici piuttosto che da un'analisi olistica e di sistema. Pertanto l'analisi integrata delle diverse omiche in coorti omogenee di tumori umani e/o di modelli transgenici murini, accompagnata da approcci di intelligenza artificiale, può portare all'identificazione di nuovi bersagli farmacologicamente importanti. L'utilizzo del concetto di "reverse engineering" mediante librerie di RNA silenzianti o librerie ottenute con il sistema di "editing" genomico CRISPR/Cas9, applicate a modelli cellulari 3D, possono validare e identificare come farmacologicamente interessanti le predizioni ottenute dall'analisi informatica dei dati omici. Se questo approccio è utile per incidere prevalentemente sui meccanismi "cell-autonomous" dell'oncogenesi, ulteriori sforzi devono essere fatti su altri processi biologici che caratterizzano lo sviluppo del tumore. La recente rinascita di interesse per l'immunoterapia grazie alla scoperta del ruolo del blocco degli "immune check point inhibitor" e la loro efficacia clinica richiede sforzi per capire la piena valenza del sistema immune nel controllo della crescita tumorale. Sono di particolare importanza la scoperta di nuovi "immune check point", la comprensione dei sistemi umorali e cellulari propri dell'immunità innata nel promuovere o inibire la crescita tumorale, la vaccinoterapia, la messa a punto di nuovi sistemi di immunoeediting delle cellule T ma anche di altre cellule effettrici nell'ambito di approcci di terapia cellulare nel cancro. Analogamente al sistema immune, sono di interesse quei processi che coinvolgono la differenziazione dei fibroblasti in "cancer-associated fibroblasts", il coinvolgimento del sistema vascolare e linfatico in una rivisitazione moderna delle terapie anti-angiogenetiche, le proprietà fisico-meccaniche della matrice extracellulare del tumore capaci di modularne la crescita e la diffusione metastatica.

Lo scopo di questo obiettivo è trovare nuovi bersagli farmacologici utili al controllo della malattia neoplastica con effetti collaterali contenuti.

Gli approcci biotecnologici auspicati. La possibilità di raggiungere apprezzabili risultati negli ambiti degli obiettivi sopra declinati richiede l'utilizzo appropriato ed eventualmente combinato di multipli approcci biotecnologici qui elencati, a titolo esemplificativo e non necessariamente esaustivo: tecniche omiche "bulk", tecniche omiche su singola cellula, modelli cellulari in vitro che meglio rispecchino la realtà tissutale (organoidi, organoidi con cellule stromali, colture cellulari 3D con matrice con diversa rigidità, colture cellulari 3D sviluppate con la tecnica del bioprinting), modelli in vivo (topi geneticamente modificati, patient-derived xenografts in topi umanizzati, modelli animali a basso impatto/costo quali zebra-fish /drosophila/ c.elegans per screening farmacologici), utilizzo di approcci di reverse-engineering e di genome editing, terapie cellulari basate su approcci di editing, optogenetica. Questi approcci possono avvantaggiarsi della modellazione matematica, degli strumenti propri della biologia dei sistemi e della biologia quantitativa in modo da poter studiare l'impatto di uno strumento biotecnologico sulla salute nella complessità propria di un organismo

Impatti

- Nuove direzioni per la ricerca clinica oncologica in termini di diagnosi, prognosi e terapia
- Maggiore comprensione dei processi patologici aprendo la strada a tecnologie diagnostiche innovative e approcci terapeutici personalizzati
- Identificazione di biomarcatori per una diagnosi più accurata e precoce, per una prognosi più precisa e per un miglior monitoraggio delle condizioni del paziente
- Identificazione di biomarcatori utili allo sviluppo di farmaci o nuove strategie terapeutiche combinatoriali



- Creazione di spin-off
- Possibilità di sviluppo di prodotti diagnostici e terapeutici a livello industriale anche innovativi
- Validazione di applicazioni digitali mirate alla prevenzione, cura, diagnosi e trattamento di patologie e utili per la medicina di precisione
- Possibilità di comprensione dei fattori ambientali determinanti per la salute
- Risposte “evidenced-based” che possano aiutare lo sviluppo di politiche per la salute e la prevenzione delle malattie

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Informatica e Intelligenza artificiale

Scienze dei materiali

Tecnologie di imaging su tessuti e su organismi

Clinica oncologica

5.1 Salute

5.1.1 Temi generali (per diagnosi)

5.1.2 Tecnologie Farmaceutiche (studi su valutazione di sviluppo diagnostici)

5.1.4 Tecnologie per la salute (nanomateriali)

5.4 Informatica, industria e aerospazio

5.4.2 High Performing Computer, Big Data (Analisi dati omiche per ricerca target diagnostici)

5.4.5 Tecnologie quantistiche

Priorità di sistema

Riferite ad Horizon Europe Cluster 1 - Health

1.1 Staying healthy in a rapidly changing society; 1.3 Tackling diseases and reducing disease burden; 1.5 Unlocking the full potential of new tools, technologies and digital solutions for a healthy society; 1.6 Maintaining an innovative, sustainable and globally competitive health industry

Key performance indicators

Si fa riferimento a quelli descritti nella sezione introduttiva del documento esteso.

Articolazione 2. Medicina rigenerativa, trapianti d'organo ed ingegneria dei tessuti

La medicina rigenerativa, che si basa sull'utilizzo di specifici tipi di cellule o di prodotti cellulari in tessuti o organi danneggiati allo scopo di ripristinarne la funzione, rappresenta una delle frontiere più promettenti della ricerca biotecnologica. Tra i vari approcci sviluppati negli ultimi anni, le terapie basate sull'uso di cellule staminali hanno generato grande attenzione presso la comunità scientifica. Questo approccio presenta pur tuttavia delle problematiche tecniche alle quali i ricercatori hanno cercato di far fronte attraverso l'uso di strategie di ingegneria tissutale. L'ingegneria tissutale si è evoluta dal campo dei biomateriali e si prefigge di combinare scaffold, cellule e molecole biologicamente attive in costrutti funzionali che ripristinino, mantengano o migliorino i tessuti o gli organi danneggiati. Lo sviluppo della tecnologia basata su cellule staminali in combinazione al *tissue engineering* ha così aperto nuove e promettenti strade nel campo della medicina rigenerativa. Numerosi studi dimostrano che i due approcci tecnologici potenziano in maniera significativa la vitalità cellulare, il grado di differenziamento e l'efficacia terapeutica delle cellule staminali. Ovviamente sono numerose le sfide che devono essere ancora superate affinché i risultati della ricerca possano essere efficientemente traslati dal banco di laboratorio alla pratica clinica. Il presente programma si pone l'ambizioso obiettivo di identificare gli approcci biotecnologici più avanzati ed innovativi per



rendere la terapia cellulare staminale accoppiata all'ingegneria tissutale uno strumento valido, robusto ed economicamente sostenibile nel trattamento di patologie legate all'invecchiamento o al danno patologico d'organo o tessuto.

Obiettivi

Sviluppo di approcci biotecnologici innovativi tra cui i) studi volti allo sviluppo di tecnologie biologiche sicure per l'applicazione di terapie cellulari (per ripristinare tessuti danneggiati o per il rilascio di molecole capaci di innescare "effetti terapeutici" sul tessuto danneggiato); ii) studi di riprogrammazione epigenetica di cellule malate a causa di fattori ambientali come malnutrizione e inquinamento, iii) analisi degli effetti indesiderati di farmaci, tossine esogene o malattie materne durante la gestazione; iv) utilizzo di cellule ingegnerizzate tramite editing genetico, v) la creazione di biobanche e di piattaforme digitali che aiutino l'applicazione e la trasferibilità dei risultati raggiunti.

Questi approcci permetteranno il raggiungimento di obiettivi più generali quali:

1. Riduzione dei tempi di attesa ed abbassamento del numero di decessi dovuti all'impossibilità di reperire l'organo da trapiantare.

La crescente domanda di organi/tessuti da un lato e l'ottimizzazione di strategie di immunosoppressione dall'altro rappresentano delle sfide molto impegnative per la moderna medicina dei trapianti. Per questa ragione, lo sforzo della comunità scientifica si è concentrato, negli ultimi anni, su approcci tecnologici innovativi basati sulla rigenerazione d'organo che, in sinergia con approcci di ingegneria tissutale, siano in grado di superare le difficoltà legate alla scarsa disponibilità di donatori ed al fenomeno del rigetto dovuto all'abnorme risposta da parte del sistema immune verso il nuovo tessuto o organo (*graft versus host disease*). Alla luce di queste premesse, appare imprescindibile identificare delle strategie biotecnologiche che portino, in un arco temporale di 10-15 anni, ad un abbattimento significativo del numero dei decessi dovuti alla penuria di organi disponibili. La medicina rigenerativa, ed in particolare la ricerca nel campo degli organoidi rappresenta un'opportunità estremamente attraente, e gli strumenti biotecnologici attualmente disponibili dovranno essere implementati al fine di rispondere a questi bisogni.

Nell'ambito delle tecnologie potenzialmente applicabili, quelle su cui si concentrano i maggiori interessi sono le seguenti:

- a. *Reprogramming cellulare e caratterizzazione morfologica e molecolare delle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) derivanti dal paziente*
 - b. *Tecnologie "Omiche" (Next Generation Sequencing, Trascrittomica, Epigenomica, Metabolomica, Proteomica, Interattomica)*
 - c. *Modelli computazionali basati su neural networks per applicazioni complesse di tissue engineering*
 - d. *Utilizzo di biomateriali innovativi e di robotica guidata da intelligenza artificiale (AI) per la prototipazione rapida di sistemi per la fabbricazione di scaffold, per la crescita, direzionamento selettivo del differenziamento di cellule staminali e iPSCs e la strutturazione degli organoidi.*
2. Creazione di una banca nazionale di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) da patologie cronico-degenerative ed eredo-familiari per il drug screening e disease modelling.

A partire dalla generazione di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) da parte di Yamanaka e Coll (2006), si è osservato un sempre più crescente interesse nelle potenziali applicazioni di queste cellule nella medicina rigenerativa. Esse sono capaci di autorinnovarsi e differenziarsi in ciascuno dei tre foglietti embrionali (ectoderma, mesoderma ed endoderma), potendo, quindi, potenzialmente dare origine a tutti i tipi di cellule presenti in un individuo. Inoltre, elemento questo di enorme impatto sulla comunità scientifica, le iPSCs, per la propria origine, consentono di bypassare problematiche di tipo bioetico legate invece all'uso di cellule staminali isolate da embrioni umani. In uno scenario in cui diviene ogni giorno più pressante la richiesta di risposte personalizzate a problematiche mediche, è facilmente comprensibile il grande valore aggiunto offerto dalla possibilità di isolare, riprogrammare e caratterizzare linee cellulari da pazienti affetti da malattie a grande impatto sociale (patologie neurodegenerative, cardiache, tumorali, infettive). Il banking di queste linee cellulari offre delle enormi opportunità in vari ambiti, dallo studio delle basi molecolari



dell'insorgere e dello sviluppo delle patologie, alla valutazione della risposta terapeutica in relazione a specifiche caratteristiche del paziente, e al trattamento stesso delle patologia attraverso approcci di *genetic engineering*.

Le risorse tecnologiche applicabili ed implementabili vanno dalle moderne tecniche di isolamento e reprogramming cellulare, a tecnologie "sicure" di editing genomico ed epigenomico, ad esempio la *tecnologia CRISPR-Cas9* per il ripristino di tessuti danneggiati o per il rilascio di molecole capaci di innescare "effetti terapeutici" sul tessuto danneggiato;; approcci di *tissue engineering* per lo sviluppo di organoidi, sempre più rappresentativi della funzionalità del tessuto e personalizzati sulle caratteristiche del paziente per avere modelli sempre più accurati della patologia.

3. Riduzione del testing su animali da laboratorio. Principi delle 3R (*Replacement, Reduction and Refinement*).
Un obiettivo di grande interesse, nei cui confronti la comunità scientifica in particolare ed i cittadini più in generale hanno manifestato negli ultimi anni una sempre crescente sensibilità ed attenzione riguarda l'uso del *testing* di animali da laboratorio, sia per lo studio delle basi molecolari delle malattie che per lo sviluppo di nuovi farmaci/vaccini, la loro validazione di efficacia terapeutica e la possibile insorgenza di eventi avversi. Già alla fine degli anni '50, Russel e Burch, nel loro "*The Principles of Humane Experimental Technique*", proponevano la regola delle 3R (*Replacement, Reduction and Refinement*) come principi guida nella ricerca biomedica. Questi elementi sono progressivamente divenuti dei capisaldi, capaci di influenzare scelte legislative di quasi tutti i paesi del mondo occidentale, sui quali gli scienziati che utilizzano i modelli animali e coloro che ne sono contrari hanno cercato di trovare un comune terreno di discussione. Purtroppo, le vicende più recenti, la più emblematica delle quali riguarda il ricercatore torinese Marco Tamietto, che è stato fatto oggetto di minacce di morte sui social e di intimidazioni ancora più allarmanti, come la lettera con proiettile pervenuta nella sua abitazione, dimostrano che la frattura che separa il mondo della ricerca dalle associazioni animaliste è ancora ampia. La normativa attuale italiana in materia di sperimentazione animale, che recepisce la direttiva europea 63/2010, ne limita l'uso in maniera molto significativa e rappresenta senza dubbio l'esempio di disciplina più restrittiva in tutta l'Unione Europea.

Alla luce di queste premesse, e nell'auspicio che si trovi presto una linea di maggiore collaborazione e confronto fra comunità scientifica biomedica e cittadini, diventa estremamente importante ed urgente lo sviluppo di strumenti complementari alla sperimentazione animale, che possano fornire risposte affidabili, robuste, riproducibili ed efficaci nella ricerca delle basi delle malattie e del loro trattamento. Ed è in questa direzione che le biotecnologie per la salute dovranno focalizzarsi nel prossimo quinquennio.

Gli strumenti che dovranno essere applicati includono: a) *l'utilizzo di cellule ingegnerizzate*, b) studio della *riprogrammazione epigenetica* di cellule malate a causa di fattori ambientali come malnutrizione e inquinamento, effetti indesiderati di farmaci, tossine esogene o malattie materne durante la gestazione; c) *la generazione di colture 3D ed organoidi*; d) *lo sviluppo di tecnologie di imaging microscopico per lo studio e la caratterizzazione di organoidi e tessuti ingegnerizzati* (4D-live imaging, high-resolution microscopy, intravital microscopy and lineage tracing, multiphoton microscopy); d) l'uso di *tecnologie bioinformatiche e di intelligenza artificiale (AI) applicate all'analisi di Big-Data*.

Impatti

1. Soluzioni più efficienti e innovative per la promozione della salute.
2. Strategie di comprensione dei fattori ambientali determinanti per la salute.
3. Strategie innovative di cura
4. Basi per lo sviluppo di prodotti anche industriali innovativi

Interazioni con Ambiti tematici

- 5.1 Salute
 - 5.1.1 Temi generali (medicina rigenerativa)
 - 5.1.4 Tecnologie per la salute (biomateriali)



5.4 Informatica, industria e aerospazio

5.4.2 High Performing Computer, Big Data (Analisi dati omiche per ricerca target diagnostici)

Priorità di sistema

1.3 Tackling diseases and reducing disease burden; 1.6 Maintaining an innovative, sustainable and globally competitive health industry

Key performance indicators

Si fa riferimento a quelli descritti nella sezione introduttiva del documento esteso.

Articolazione 3. Patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche

Lo studio delle Neuroscienze richiede metodologie e tecnologie complesse integrate a sistemi di conoscenze diverse che, schematicamente, spaziano da quelle relative ai processi biochimici-molecolari a quelle inerenti alla descrizione delle funzioni psichiche. In questo scenario le biotecnologie in senso lato hanno rappresentato la chiave tecnologica per investigare strutture molecolari, cellulari e tissutali in un percorso conoscitivo che ha integrato le tecniche di *imaging* e *neuroimaging* funzionale con le tecniche neurocognitive. Queste tecnologie hanno consentito, ad esempio, l'indagine in vivo delle reti neurali portando ad un incredibile sviluppo delle conoscenze anche nel campo delle patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche (ND/N/P). In questo contesto, ad esempio, il Brain Activity Map, il progetto di ricerca USA lanciato dal presidente Barack Obama nel 2013 con l'obiettivo di mappare l'attività dei 100 miliardi di neuroni presenti nel cervello umano, ha esplicitato da una parte il sogno di arrivare alla comprensione ultima dei meccanismi alla base del "*Cogito ergo sum*" del cervello umano e, dall'altra, che proprio i meccanismi molecolari che sorreggono le nostre capacità mnesiche e cognitive sono ancora oscuri a noi stessi.

Nonostante i progressi nel campo delle biotecnologie applicate allo studio delle patologie ND/N/P, i meccanismi che portano allo sviluppo dell'Alzheimer, dell'Huntington, dello spettro autistico, della schizofrenia, della depressione e di altre malattie ND/N/P rimangono ancora pressoché completamente sconosciuti. Spesso infatti i risultati di ricerche, anche di avanguardia, si limitano ad indicare dove nel cervello si è verificato qualcosa, non quali siano i meccanismi molecolari della memoria, i meccanismi biochimici alla base di una scelta, di una disfunzione, lo strutturarsi di un'emozione come pure gli eventi molecolari responsabili delle alterazioni patologiche. Nel cervello di ogni singolo individuo i miliardi di connessioni neurali riflettono la storia e gli eventi vissuti dal nostro organismo come vengono percepiti dal cervello. La mente operante in specifici ambienti culturali e fisici non è plasmata da un solo tipo di attività, e meno ancora dai soli geni: piuttosto dall'insieme incalcolabile di un assemblaggio molecolare a noi ancora per la gran parte sconosciuto in cui contano anche i contesti sociali, ambientali e culturali. Nel campo dello studio delle patologie ND/N/P che hanno un così alto impatto in termini di costi sociali, sanitari, economici ed emotivi, i risultati dei programmi di investimento nazionali ed internazionali sono da una parte notevoli per quanto concerne il numero di approcci tecnologici e biotecnologici innovativi portati alla luce negli ultimi venti anni grazie a investimenti cospicui e dall'altra sconcertanti per la quasi totale assenza di risultati clinicamente significativi sia nel campo della diagnosi avanzata e predittiva sia nel campo terapeutico. Il sistema ricerca mondiale non è stato quindi in grado, nonostante l'enorme sforzo economico (si pensi soltanto ai programmi neuroscienze di Horizon 2020) ed alla mole di informazioni ottenute, di individuare soluzioni per la diagnosi e la cura di patologie estremamente rilevanti in termini numerici e di costo umano e sociale quali appunto le patologie neurodegenerative (Alzheimer, Sclerosi Laterale Amiotrofica, Huntington, Sclerosi Multipla, etc.) e psichiatriche (depressione maggiore, schizofrenia, disturbo bipolare, autismo, etc.). Sebbene infatti le biotecnologie abbiano permesso l'identificazione di geni, proteine e *pathway* chiave per la comprensione della patogenesi delle malattie neurodegenerative, modelli neuronali cellulari e animali non adatti (o assenti) non hanno permesso lo sviluppo di efficienti terapie farmacologiche. Paradigmatico il fallimento dei trial clinici nell'Alzheimer ed il ritiro dalla competizione scientifica nel campo delle demenze da parte di colossi farmaceutici sia americani sia europei. Oppure la scelta da parte della Alzheimer Association USA di finanziare idee progettuali provenienti da ricercatori che in precedenza NON avessero mai



lavorato nel campo della demenza di Alzheimer. Questo a rimarcare la necessità di idee nuove, possibilmente non viziata da preconcetti consolidati in un ambiente scientifico allineato su posizioni ortodosse.

In parallelo, la ricerca sulle malattie psichiatriche, sebbene abbia individuato alcune componenti genetiche nella patogenesi della schizofrenia e dei disturbi dell'umore, presenta ancora notevoli lacune circa i meccanismi molecolari e cellulari e i loro link alla componente ereditaria. Queste informazioni rappresentano importanti frontiere da raggiungere per costruire il quadro patogenetico delle malattie psichiatriche e per ricostruire l'eziologia dei danni emotivi, comportamentali e cognitivi che le caratterizzano. Del resto la complessità del cervello umano, il suo sviluppo del tutto particolare ed estremamente variabile in risposta agli stimoli esterni e la sua inaccessibilità rappresentano importanti limiti alla ricerca del settore. Un altro limite che ha condizionato lo sviluppo di nuove tecnologie diagnostiche e di terapie in questo campo è forse rappresentato dai molteplici modelli murini creati nell'ambito delle varie patologie ND. L'uso di questi modelli sembra aver fatto luce solo su aspetti parziali dei vari disturbi, impedendo così una vera traduzione in nuovi trattamenti, diagnosi e prevenzione. L'impressionante quantità di conoscenza generata da questi modelli sperimentali ha infatti solo marginalmente arricchito l'armamentario terapeutico; in effetti, sebbene i risultati pre-clinici fossero spesso incoraggianti, l'entusiasmo è sbiadito quando la nuova strategia è stata testata in ambito clinico. Probabilmente per inadeguati studi pre-clinici o per errata interpretazione dei modelli utilizzati, evidenziando inoltre, la mancanza/insufficiente valutazione di modelli intermedi (a basso costo e utili eventualmente utili per screening) cellulari o animali (iPSC, organoidi, *C. elegans*, *Drosophila*, *Zebrafish*). Focalizzandoci ad esempio sulle demenze o sulla Sclerosi Laterale Amiotrofica, è ormai evidente l'assenza di modelli animali affidabili che replichino fedelmente il fenotipo patologico umano.

Di fronte ai limiti appena discussi, è importante però porre l'accento al progresso fatto nel campo del neuroimaging, che ha visto l'avvento di importanti tecnologie tra cui la Risonanza Magnetica strutturale (MRI) e quella funzionale (fMRI), la Tomografia Assiale a emissione di Positroni (PET), la MagnetoEncefalografia (MEG), la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS), etc., che consentono di esaminare la fine architettura morfologica e funzionale del cervello e, di conseguenza, di identificare le regioni del cervello e le reti cerebrali coinvolte nello svolgimento attività mentali. Si stanno inoltre sviluppando nuove tecniche matematiche per osservare il modo in cui l'attività neuronale di diverse regioni del cervello interagisca e si correli durante lo svolgimento di compiti complessi. Tutte queste osservazioni ci permettono di apprezzare la coordinazione tra loro delle diverse aree del cervello e rappresentano importanti traguardi che aiutano a colmare parzialmente quelle lacune ad oggi presenti nella ricerca neuroscientifica.

La comprensione di questi limiti ci deve tuttavia aiutare ad individuare la strada per superarli. Tra i limiti che, a livello sia italiano sia globale, ci hanno insegnato i fallimenti nel campo della cura delle patologie neurodegenerative, vi è certamente anche l'ineguale distribuzione di risorse per la ricerca, sovente centralizzate in pochi centri di eccellenza. Se questa strategia si rivela da un lato (apparentemente) economicamente vantaggiosa - ad esempio per le aziende farmaceutiche che hanno riferimenti scientifici diretti, semplici e vicini come ad esempio nei clusters di ricerca intorno a Cambridge-Boston (USA), Cambridge (UK), Milano-Pavia (Italia) - la storia degli ultimi anni ci ha insegnato che, almeno per le neuroscienze, questa centralizzazione ha portato ad una scarsa circolazione di nuove idee, fossilizzando la ricerca su teorie molto pubblicizzate e sponsorizzate, che hanno in realtà lasciato poche risorse all'esplorazione di strade alternative. In Italia inoltre si riscontra, come in altri settori della ricerca, anche in questo campo una differenza significativa di disponibilità di risorse tra nord e sud. La ricerca in un campo così complesso rappresenta quindi una sfida notevole, soprattutto per la domanda di salute ineludibile, ma anche un'importante potenziale risorsa economica in caso di successo della ricerca. Vi è ancora un potenziale di innovazione inespresso che solo attraverso l'interazione trasversale di università, centri di ricerca e mondo delle imprese biotech (superando i limiti geografici e lasciando spazio a nuove idee e nuovi paradigmi di ricerca) potrà portare allo sviluppo di biotecnologie dirompenti ed efficaci nel campo della diagnosi e cura delle patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche.

Obiettivi

Ad oggi l'aspettativa di diagnosi precoce e cura delle principali patologie neurodegenerative (Alzheimer e Sclerosi Laterale Amiotrofica ad esempio) sono pressoché completamente disattese. Lo stesso dicasi di molte delle patologie psichiatriche, come disturbi dell'umore, schizofrenia e spettro autistico. Nuovi approcci biotecnologici, quali ad



esempio le scienze “omiche”, le nanotecnologie, le nuove tecnologie di *imaging* e di AI, devono integrarsi con nuovi paradigmi per esplorare ipotesi innovative nel campo delle neuroscienze. I maggior problemi irrisolti che possono giovare di approcci biotecnologici sono:

1. Creare modelli cellulari innovativi di patologia attraverso tutte le tecnologie a disposizione (dalle colture classiche alle iPSC, dagli organoidi ai modelli 3D e gene-edited, utilizzando le tecnologie di misura più avanzate quali le “-omiche”, le tecnologie in single cell, i nanotools, biosensori molecolari integrati in chip fluidici etc...).
2. Creare modelli complessi (ad es. multiorgano) ed in piccoli animali (c.elegans, zebrafish, drosophila etc...) a basso costo ed innovativi (basandosi anche sulle informazioni ottenute in modelli cellulari), che si prestino ad HTS per screening terapeutici per poi passare a modelli animali superiori (ad es. topi transgenici) basati su meccanismi e pathways innovativi. I risultati ottenuti in vitro andrebbero controllati/validati ex-vivo in tessuti cerebrali umani.
3. Identificare marcatori e bio-marcatori innovativi nelle patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche, utilizzando tutte le tecnologie a disposizione (vedi sopra) per consentire una diagnosi anticipata ed identificare nuovi target terapeutici. Associando metodologie innovative (lab on a chip) e di imaging avanzato (*Imaging* ad alto campo, AI e Radiomica, Antigen-targeted MRI mediante superparamagnetic Sc-Fv, Sistemi nanostrutturati per il miglioramento e l'amplificazione dell'effetto di contrasto anche nei sistemi multimodali, imaging molecolare, optogenetica, etc.). Proporre modelli di screening a basso costo.
4. Identificare e caratterizzare i meccanismi di comunicazione intercellulare nel SNC dipendenti da vescicole extracellulari (ECVs), esosomi e nanotubes in fisiologia ed in corso di patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche (ND/N/P). Caratterizzare le informazioni (materiale genetico/proteico) veicolate con questi sistemi mediante le tecnologie “omiche” in modelli cellulari/animali e nell'uomo.
5. Identificare nuovi metodi e tecnologie di neuroimmagine relativi alle malattie neurodegenerative, neuroinfiammatorie, psichiatriche e nell'ambito della neuroriabilitazione mediante l'integrazione con approcci computazionali innovativi, con l'uso di imaging multimodale e della radiomica, associate a tecniche di stimolazione cerebrale - come la stimolazione cerebrale profonda (DBS), la neuromodulazione, la stimolazione magnetica transcranica (TMS) o la stimolazione transcranica a ultrasuoni focalizzati.
6. Identificare e caratterizzare i fattori ambientali (quali alimentazione, esposizione a virus o sostanze tossiche, educazione, stato socio-economico, interazioni sociali) che attraverso meccanismi epigenetici (es. metilazione del DNA, metilazione ed acetilazione degli istoni, microRNA) possano modulare l'espressione dei geni aumentando il rischio o contribuendo direttamente allo sviluppo di malattie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche. L'utilizzo di metodiche -omiche per lo studio di varianti genetiche ed epigenetiche, combinato a valutazioni psicometriche e misurazioni strutturali e funzionali in vivo potrà contribuire alla comprensione dei meccanismi biomolecolari di risposta agli stimoli ambientali, che portano alla comparsa di malattie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche.
7. Proporre metodologie terapeutiche innovative per le maggiori patologie neurologiche, neurodegenerative e psichiatriche, basandosi sia su metodologie classiche (nuovo farmaco, nuovo anticorpo monoclonale umanizzato ad es.) sia su metodologie non ortodosse ed innovative (elettroceutica, gene-editing, staminali e neurogenesi nell'adulto, sistemi nanovettoriali etc...), utilizzando anche il repositioning di farmaci utilizzando le informazioni ottenute con le metodologie e modelli sopra descritti.

Impatti

- Maggiore comprensione dei processi patologici aprendo la strada a tecnologie diagnostiche e ad approcci terapeutici innovativi
- Creazione di progetti innovativi, con contributi tecnologici trasversali (anche esplorando ipotesi non ortodosse) per lo studio delle patologie a carico del SN.
- Creazione di modelli sperimentali innovativi e di applicazioni biotecnologiche brevettabili
- Partecipazione a progetti di ricerca innovativi da parte di centri e gruppi di ricerca precedentemente NON coinvolti in programmi finanziati
- Nuove direzioni per la ricerca in termini di diagnosi, prognosi e terapia traslatili anche in altri campi della salute



- Identificazione di biomarcatori per una diagnosi più accurata e precoce, con ricadute economiche e di sviluppo brevettuale ed industriali
- Identificazione di biomarcatori utili allo sviluppo di farmaci o nuove strategie terapeutiche
- Maggiore Integrazione tra mondo della ricerca sperimentale biotech, con immagini, AI ed industria
- Validazione di applicazioni digitali mirate alla prevenzione, cura, diagnosi e trattamento di patologie e utili per la medicina di precisione
- Possibilità di comprensione dei fattori ambientali determinanti per lo sviluppo di patologie ND/N/P, ricadute nello sviluppo della Green economy.
- Risposte “evidenced-based” che possano aiutare lo sviluppo di politiche per la salute e la prevenzione delle malattie neurologiche e psichiatriche
- Partecipazione a progetti di ricerca innovativi da parte di centri e gruppi di ricerca precedentemente NON coinvolti in programmi finanziati

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Informatica e Intelligenza artificiale

Scienze dei materiali

Tecnologie di imaging su tessuti e su organismi

Tematiche oncologiche, malattie infettive

5.1 Salute:

5.1.1 Temi generali (per diagnosi)

5.1.2 Tecnologie Farmaceutiche (studi su valutazione di sviluppo diagnostici)

5.1.4 Tecnologie per la salute (nanomateriali)

5.4 Informatica, industria e aerospazio

5.4.2 High Performing Computer, Big Data (Analisi dati omiche per ricerca target diagnostici)

5.4.5 Tecnologie quantistiche

Priorità di sistema

1.1 Staying healthy in a rapidly changing society; 1.3 Tackling diseases and reducing disease burden; 1.5 Unlocking the full potential of new tools, technologies and digital solutions for a healthy society; 1.6 Maintaining an innovative, sustainable and globally competitive health industry.

Key performance indicators

Si fa riferimento a quelli descritti nella sezione introduttiva del documento esteso.

Articolazione 4. Interazioni microrganismi-ospite nella salute e nelle malattie umane ed animali

I microrganismi rappresentano una delle principali cause di malattia nell'uomo e negli animali, e rispetto alle altre presentano alcune caratteristiche peculiari quali la trasmissibilità, che ne permette il diffondersi in tempi anche molto rapidi nella popolazione, e la capacità di evolvere molto rapidamente, che consente loro di eludere lo stato di immunità conferito da infezioni pregresse e l'efficacia di farmaci antimicrobici mediante l'acquisizione di meccanismi di resistenza.



Le biotecnologie hanno dato un contributo fondamentale per la comprensione dei meccanismi con cui i microrganismi causano molte malattie umane ed animali, e hanno permesso di sviluppare strumenti e strategie per diagnosticare, curare e prevenire molte malattie da infezione, modificandone radicalmente la prognosi e contribuendo in modo significativo all'incremento della durata media della vita e dello stato di salute della popolazione umana ed animale.

I microrganismi non sono solo causa di malattia, ma alcuni di essi intrattengono un rapporto stretto e stabile con l'ospite, colonizzando per tutta la vita alcuni distretti corporei e andando a costituire il microbiota, attualmente considerato uno dei più complessi apparati dell'organismo. Negli ultimi anni, grazie ad una serie di applicazioni biotecnologiche avanzate nel campo delle scienze "omiche" è stato possibile aumentare rapidamente le conoscenze sulla complessità del microbiota, sui ruoli che svolge nel mantenimento dello stato di salute, e su come le sue alterazioni (disbiosi) possano intervenire nella patogenesi di malattie infettive e cronico-degenerative. È stata anche prodotta la dimostrazione del possibile ruolo terapeutico della manipolazione del microbiota umano mediante trapianto, aprendo prospettive di grande interesse in campo medico.

La sfida nei confronti delle malattie da infezione, tuttavia, è tutt'altro che vinta. Ampie fasce di popolazione, prevalentemente nei paesi a basso reddito, hanno un accesso molto limitato alle cure mediche di base ed avanzate e ai programmi di prevenzione, a causa del loro alto costo e limitata sostenibilità e fruibilità in certi contesti sociali. D'altra parte, la medicina moderna, con l'avanzamento delle tecnologie biomediche, ha portato ad un sostanziale incremento di categorie di soggetti maggiormente suscettibili alle infezioni (es. grandi anziani, grandi prematuri, trapiantati di organo/tessuto, portatori di dispositivi protesici temporanei o a permanenza, soggetti sottoposti a terapie citostatiche ed immunosoppressive), e ad una maggiore complessità del repertorio degli agenti infettivi coinvolti, dovuto ad un aumento della diversità e del ruolo dei patogeni opportunisti in questi contesti. Allo stesso tempo si è continuato ad assistere all'emergenza di nuovi patogeni (come ad esempio i nuovi ceppi di virus influenzali, i coronavirus di SARS, MERS e COVID-19, il virus Ebola, il virus Zika, la *Candida auris*), spesso zoonotici, legata alla rapida evoluzione microbica e favorita dall'antropizzazione di aree remote, dalle pratiche zootecniche intensive o da modificate condizioni ambientali, mentre l'uso intensivo di farmaci antimicrobici sia in ambito clinico che in altri ambiti (veterinario, agrario, industriale) ha portato alla selezione di resistenze antimicrobiche che hanno progressivamente ridotto l'efficacia dei farmaci disponibili (particolarmente problematici a questo riguardo sono gli enterobatteri e i bacilli Gram-negativi non fermentanti multiresistenti, e i micobatteri tubercolari con fenotipo XDR). Inoltre, L'aumento della mobilità della popolazione per la possibilità di trasporti a basso costo e per l'incremento di fenomeni migratori, ha contribuito alla diffusione rapida di patogeni infettivi modificando le condizioni epidemiologiche e favorendone una diffusione pandemica in tempi rapidi, come si è assistito del tutto recentemente con la pandemia di COVID-19. Anche le conoscenze sul microbiota e sulle relazioni con l'ospite nel mantenimento dello stato salute e nella patogenesi delle malattie restano limitate, a fronte del grande interesse generato dalle potenzialità che lo studio e la manipolazione del microbiota possono offrire in campo medico e veterinario, mentre la possibilità di prevenire o curare certe condizioni morbose legate a condizioni di disbiosi rappresenta una delle nuove frontiere della medicina.

Le biotecnologie possono offrire un contributo essenziale per affrontare queste sfide, accrescendo le conoscenze sui meccanismi di interazione tra microrganismi ed ospite importanti per il mantenimento dello stato di salute e per la patogenesi delle malattie infettive e cronico-degenerative, e permettendo lo sviluppo di strategie e prodotti innovativi per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione delle malattie da infezione. Appare quindi evidente come la necessità di investire sulla ricerca in questo settore resti di grande attualità.

Obiettivi

Obiettivo generale è quello di proporre soluzioni biotecnologiche innovative per comprendere meglio come le interazioni tra microrganismi ed ospite intervengano nel mantenimento dello stato di salute nelle varie età della vita e nella patogenesi delle malattie da infezione e cronico-degenerative, con la prospettiva di rispondere alle numerose sfide che restano aperte in questo ambito e contribuire al miglioramento delle condizioni di salute della popolazione umana ed animale.



Di seguito sono elencati alcuni obiettivi specifici, che si possono al momento individuare come prioritari, tenendo tuttavia presente che è necessaria una flessibilità e un monitoraggio costante che tenga conto della opportunità di revisioni e rimodulazioni sulla base di evoluzioni epidemiologiche e culturali che si verifichino nel corso del periodo di riferimento.

1. **Accrescere le conoscenze sul ruolo del microbiota umano ed animale e delle interazioni *transkingdom* nel mantenimento dello stato di salute e nella patogenesi delle malattie da infezione e delle malattie cronico-degenerative, e sviluppare applicazioni diagnostiche e terapeutiche innovative basate su analisi e manipolazione del microbiota.** Le attuali conoscenze sulla composizione del microbiota, sulle sue modificazioni in relazione a varie condizioni fisiologiche e patologiche, e sui numerosi meccanismi con cui esso può interagire con l'ospite sono progredite molto rapidamente negli ultimi anni, grazie alle biotecnologie e in particolare al contributo delle scienze "omiche", aprendo nuove prospettive sul ruolo del microbiota nel corso dello sviluppo di vari sistemi ed apparati e sulla patogenesi di molte condizioni morbose, e suscitando un grande interesse da parte di tutti i campi della medicina moderna. Resta tuttavia da confermare in molti casi il nesso di causalità tra alterazioni del microbiota e patologia, e i meccanismi che lo sottendono, così come resta da approfondire il possibile ruolo delle alterazioni del microbiota nei vari distretti corporei nelle patologie d'organo o sistemiche. La dimostrazione che la correzione della disbiosi intestinale mediante trapianto di microbiota può con successo curare la malattia da *Clostridium difficile* ricorrente ha rappresentato un *milestone* della medicina moderna, aprendo nuovi scenari terapeutici basati su questo approccio per le condizioni morbose in cui la disbiosi gioca un ruolo importante nella patogenesi. La manipolazione del microbiota mediante trapianto di microbiota a scopo terapeutico ha aperto una nuova frontiera della medicina, di grande interesse per molte specialità mediche, e la ricerca italiana ha dato notevoli contributi in questo settore. Le tecnologie di trapianto del microbiota sono tuttavia ancora in una fase precoce, e le biotecnologie devono svolgere un ruolo cruciale nell'avanzamento di queste tecnologie, così come nello sviluppo di nuove tecnologie ed algoritmi basati sull'analisi del microbiota per la diagnosi di condizioni morbose associate a disbiosi e per il *follow-up* degli interventi di trapianto di microbiota.
2. **Sviluppare tecnologie ed algoritmi innovativi per migliorare la diagnosi delle malattie da infezione.** La diagnosi eziologica delle infezioni umane ed animali è essenziale per la scelta della terapia, per le attività di sorveglianza epidemiologica, e per le pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni (IPC). Le biotecnologie hanno contribuito in maniera determinante allo sviluppo dei sistemi diagnostici per le infezioni. Tuttavia, molti dei sistemi attualmente in uso hanno tempi di risposta lunghi, che impattano negativamente sulla *stewardship* antimicrobica e sulla tempestività di intervento con le pratiche di IPC, e talvolta presentano limiti nella sensibilità e nell'accuratezza analitica. Lo sviluppo di tecnologie ed algoritmi innovativi per migliorare la diagnosi delle infezioni in termini di rapidità, sensibilità ed accuratezza è una delle priorità per le biotecnologie diagnostiche. Tra gli aspetti da considerare nello sviluppo delle tecnologie diagnostiche innovative sono da includere: i) la possibilità di rilevare in maniera più rapida ed accurata la presenza di patogeni nei campioni clinici e di predire in maniera più rapida ed accurata la sensibilità ai farmaci antimicrobici; ii) la possibilità di effettuare una valutazione più accurata del rischio di infezione in caso di colonizzazione mucosale da potenziali patogeni; iii) la copertura di patogeni responsabili di malattie infettive legate alla povertà (es. tubercolosi, HIV/AIDS, malaria) e di patogeni emergenti con potenziale di diffusione epidemica/pandemica e grande rilevanza per la salute pubblica a livello globale (es. SARS-CoV-2, batteri multi-antibiotico-resistenti), con soluzioni e strategie accessibili e sostenibili anche per contesti a basso reddito; iv) il potenziamento dei sistemi per il tracciamento e la sorveglianza su larga scala della diffusione di patogeni infettivi con potenziale epidemico/pandemico e per la rilevazione precoce di fenomeni di *spillover* a rischio epidemico, in una prospettiva *one-health*.



3. **Sviluppare strategie antimicrobiche innovative, basate su applicazioni biotecnologiche, per combattere le infezioni non trattabili o difficili da trattare con le chemioterapie convenzionali e per mitigare il fenomeno delle farmaco-resistenze.** La chemioterapia antimicrobica rappresenta uno dei progressi più significativi della medicina moderna, ed ha consentito di modificare radicalmente la prognosi di molte malattie da infezione, migliorando in modo sostanziale le condizioni di salute della popolazione. Non tutti i patogeni microbici, tuttavia, sono aggredibili efficacemente dai chemioterapici attualmente disponibili, o per una loro intrinseca resistenza o per la selezione di mutanti farmaco-resistenti a seguito della pressione selettiva esercitata dall'uso estensivo dei farmaci antimicrobici. Il progressivo incremento della resistenza batterica agli antibiotici, in particolare, associato al rallentamento nella ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici verificatosi negli ultimi decenni, ha portato alla emergenza di patogeni batterici resistenti a tutti o quasi gli antibiotici disponibili, prospettando un possibile ritorno all'era pre-antibiotica con un impatto drammatico sulla salute pubblica e sulla possibilità di ricorrere a trattamenti medici aggressivi (trapianti, interventi chirurgici in sedi "contaminate", impianto di *devices*, terapie immunosoppressive ed antitumorali) impraticabili senza la disponibilità di antibiotici efficaci. In questo contesto, oltre alla ricerca farmacologica convenzionale, le biotecnologie devono fornire un contributo per lo sviluppo di strategie antimicrobiche alternative, basate su prodotti e approcci biotecnologici, che possono coprire patogeni non ancora aggredibili con le chemioterapie convenzionali (es. molti virus, alcuni parassiti), vicariare gli antibiotici nel trattamento di patogeni batterici per ridurre la pressione selettiva, ed affiancare o complementare gli antibiotici per il trattamento di infezioni da batteri e miceti multi-resistenti. Esempi di strumenti/strategie biotecnologiche potenzialmente utili in tal senso sono rappresentati da: batteriofagi o loro componenti, anticorpi monoclonali ricombinanti, prodotti che interferiscono con i meccanismi di patogenicità batterica (inibitori della colonizzazione, inibitori di tossine ed altri fattori di virulenza), peptidi antimicrobici, inibitori della formazione dei biofilm, molecole attive su cellule *persisters*, probiotici che antagonizzano batteri patogeni.
4. **Sviluppare vaccini innovativi per patogeni emergenti e negletti, e con caratteristiche migliorate di efficacia, tollerabilità e sostenibilità.** La pratica della vaccinazione rappresenta una delle più antiche applicazioni biotecnologiche e rappresenta uno dei maggiori successi della medicina moderna per l'efficacia mostrata nella prevenzione (ed eventualmente anche nella eradicazione) di molte malattie da infezione e l'impatto conseguente sulla salute pubblica. Tuttavia, restano molti i patogeni nei confronti dei quali non sono ancora disponibili vaccini, e la ricerca di vaccini innovativi nei confronti di patogeni umani e animali emergenti (es. nuovi coronavirus, nuovi arbovirus), o negletti, con priorità nei confronti di quelli emergenti ad alto potenziale di diffusione epidemica/pandemica e di quelli associati ad un elevato *burden* per la popolazione, i sistemi sanitari e la zootecnia, deve rappresentare uno degli obiettivi prioritari nel campo delle biotecnologie per la salute. La ricerca dovrà basarsi su approcci teorici e nuove conoscenze sulle interazioni microrganismi-ospite che intervengono nella patogenesi della malattia e nella trasmissione dei patogeni, e sulla risposta immunitaria antimicrobica, mirando non solo a sviluppare vaccini e strategie vaccinali innovative per patogeni emergenti o negletti, ma anche a migliorare l'efficacia la tollerabilità dei vaccini già disponibili.

Gli approcci biotecnologici per raggiungere gli obiettivi descritti comprendono a scopo esemplificativo e non esaustivo tecnologie quali: i) tecnologie omiche anche a livello di singola cellula e rispettive *pipelines* bioinformatiche; ii) tecnologie per amplificazione ed analisi genetica ultrarapida ad elevata automazione ed elevato *multiplexing*; iii) tecnologie per analisi genomica *high-throughput* a basso costo; iv) tecnologie di *single-cell imaging* e microcalorimetriche per valutare rapidamente le risposte cellulari ad agenti antimicrobici; v) modelli animali a basso impatto/costo e nuovi modelli animali o tissutali rappresentativi di specifiche patologie per analisi di meccanismi di patogenicità, interazioni *trans-kingdom* ed efficacia di terapie antimicrobiche alternative; vi) diagnostica avanzata basata su approcci nanotecnologici; vii) tecnologie innovative di espressione genica eterologa; viii) biotecnologie microbiche per la costruzione di microrganismi ingegnerizzati; ix) tecnologie innovative in vaccinologia.



Impatti

- Maggiore comprensione delle funzioni del microbiota, dei meccanismi con cui interagisce con l'ospite, e del suo ruolo nel mantenimento dello stato di salute e nella patogenesi delle malattie, aprendo la strada a tecnologie e strategie diagnostiche, terapeutiche e profilattiche innovative.
- Maggiore comprensione dei meccanismi patogenetici con cui i microrganismi causano malattie umane ed animali, aprendo la strada a tecnologie e strategie diagnostiche, terapeutiche e profilattiche innovative.
- Tecnologie innovative per la diagnostica rapida delle infezioni e per la valutazione della sensibilità ai farmaci antimicrobici.
- Strategie innovative per la terapia antimicrobica e la profilassi vaccinale di malattie da infezione basate su prodotti biotecnologici e prototipi di nuovi agenti terapeutici e vaccini.
- Nuove strategie e tecnologie per la sorveglianza su larga scala di patogeni epidemici/pandemici, in prospettiva *one-health*.
- Risposte *evidence-based* che possono indirizzare le politiche per la salute e la prevenzione delle malattie da infezione.
- Creazione di aziende spin-off, produzione di brevetti, e possibilità di sviluppo industriale di nuovi diagnostici, farmaci e vaccini.

Interazioni con ambiti tematici

- 1.1. Salute - Temi generali
 - 1.1.2. Patogenesi, diagnosi, sorveglianza e terapia delle infezioni, comprese le infezioni emergenti e medicina delle migrazioni
 - 1.1.7. Promozione della salute, prevenzione delle malattie ed accesso al Servizio Sanitario Nazionale
- 1.2. Salute - Tecnologie farmaceutiche e farmacologiche
 - 1.2.1. Studio delle interazioni fra ospite, agente patogeno e fattori ambientali e comportamentali come concause delle malattie infettive
 - 1.2.2. Messa a punto di modalità rapide ed innovative per monitorare la presenza di agenti infettivi nei campioni biologici, al fine di avviare terapie precoci, campagne di screening e studi di dinamica epidemiologica
 - 1.2.3. Ricerca di molecole attive su agenti infettivi e sviluppo di anticorpi monoclonali e vaccini
- 1.4. Salute - Tecnologie per la salute
 - 1.4.2. Intelligenza artificiale per la diagnostica di precisione, le terapie personalizzate e per l'innovazione organizzativa e gestionale dei processi sanitari
 - 1.4.9. Nanotecnologie per la nanomedicina
 - 1.4.10. Bioinformatica e biologia sintetica
 - 1.4.12. Le valutazioni di impatto delle tecnologie e i business model
- 4.3 Digitale, Industria, Aerospazio – Intelligenza artificiale
 - 4.3.2. Intelligenza artificiale per la persona e la salute

Priorità di sistema

Riferite ad Horizon Europe Cluster 1 - Health

1. Staying healthy in a rapidly changing society
 3. Tackling diseases and reducing disease burden
 5. Unlocking the full potential of new tools, technologies and digital solutions for a healthy society
 6. Maintaining an innovative, sustainable and globally competitive health industry (6.1)
- 4.1 Promuovere la dimensione internazionale della ricerca
 - 4.2 Accompagnare lo sviluppo di una nuova generazione di ricercatori e manager della ricerca nella transizione digitale
 - 4.3 Consolidare la ricerca fondamentale



- 4.6 Valorizzare la circolazione di conoscenza e competenze tra il mondo della ricerca ed il sistema produttivo
- 4.8 Assicurare il coordinamento della ricerca nazionale, europea, internazionale
- 4.9 Esplorare il futuro (Verso i nuovi orizzonti della ricerca)

Key performance indicators

Si fa riferimento a quelli descritti nella sezione introduttiva del documento esteso.

Articolazione 5. Biotecnologie microbiche

La salute è un problema che presenta diverse sfaccettature e pertanto richiede un approccio multidisciplinare che va dalla produzione di nuovi farmaci alla salvaguardia dell'ambiente. Le biotecnologie microbiche offrono molteplici strumenti per rispondere a tale problema; infatti lo sviluppo di tali tecnologie consente di produrre antibiotici e materiali per la medicina rigenerativa *et cetera*; di migliorare le qualità nutrizionali di prodotti agricoli e limitare l'uso dei pesticidi; realizzare processi di biodegradazione delle microplastiche; di convertire biomasse residuali in biocarburanti come strategia per la mitigazione dei cambiamenti climatici e per la salvaguardia del nostro pianeta.

Obiettivi

Gestione intelligente delle biomasse vegetali e loro conversione/valorizzazione in prodotti a base biologica e biocarburanti mediante trasformazioni microbiche.

Produzione sostenibile di polifenoli da impiegare come antibiotici, antiossidanti naturali ed agenti nutraceutici; sintesi "green" mediante l'uso di batteri, lieviti, microalghe, di nanoparticelle da usare in ambito diagnostico; sintesi da batteri e funghi di poliesteri (poliidrossialcanoati, PHA; poliidrossibutirati PHB) ed esopolisaccaridi da impiegare per il tissue engineering, come adiuvanti di vaccini, idrogel per il rilascio controllato di farmaci, come protezione dalla risposta immunitaria in tessuti od organi trapiantati.

Sviluppo di soluzioni eco-compatibili e sostenibili per la gestione e la biodegradazione delle miscele di rifiuti di plastica non degradabili basate sull'uso di cocktail di microrganismi aventi corredo enzimatico degradativo per la digestione di microplastiche.

Utilizzo di microrganismi in agricoltura come strategia ecosostenibile per aumentare la produttività, migliorare le qualità nutrizionali di prodotti agricoli e limitare l'uso dei pesticidi.

Utilizzo di microrganismi per la produzione sostenibile di molecole bioattive.

I composti bioattivi sono sostanze, sia ad alto che basso peso molecolare, che sono in grado di esercitare un effetto benefico sulla salute e possono pertanto trovare utilizzo come nutraceutici, farmaci o adiuvanti di questi ultimi. Per tale motivo, negli ultimi decenni, l'aumento del consumo di tali sostanze ha stimolato la messa a punto di nuove strategie per la loro produzione, che siano più sostenibili ed efficienti dei classici metodi chimici. Numerose sostanze di questo tipo potrebbero essere prodotte per via microbica, tuttavia nonostante i progressi in strategie quali system biology, synthetic biology ed ingegneria genetica, la biosintesi di sostanze bioattive di potenziale applicazione per la salvaguardia della salute rappresenta tuttora una sfida che richiede la messa a punto di nuove tecnologie. Queste ultime possono rappresentare un valido strumento per la produzione sostenibile di tali molecole che sostituisca quindi approcci classici quali l'estrazione o la sintesi per via chimica.

In tal senso quindi, la produzione biotecnologica, ovvero basata sull'utilizzo di microrganismi, risulta tra le tecniche emergenti per la produzione su scala industriale di composti bioattivi che possano fungere da antibiotici, antiossidanti o biopolimeri. La messa a punto di nuove strategie di fermentazione batterica, con microrganismi geneticamente modificati, per ottimizzare le rese di produzione, rappresenta una strategia sostenibile mediante la quale è possibile produrre molecole di potenziale applicazione in campo farmacologico quali polifenoli, nanoparticelle, e polimeri quali poliesteri ed esopolisaccaridi.



- I polifenoli sono una classe di sostanze di origine vegetale e vengono attualmente impiegati come antibiotici, antiossidanti naturali ed agenti nutraceutici: essi vengono correntemente ricavati da differenti specie vegetali mediante estrazione chimica, tuttavia un sistema più sostenibile di produzione può essere realizzato mediante l'impiego di microrganismi (batteri e lieviti) che grazie al miglioramento delle tecniche di manipolazione genetica ne possono consentire una miglior produzione in termini sia quantitativi che qualitativi.
- Le nanoparticelle, correntemente prodotte per sintesi inorganica, sono tra gli strumenti più promettenti per la diagnosi in ambito biomedico. Diversi microrganismi (batteri, lieviti, microalghe) sono in grado di sintetizzare nanoparticelle inorganiche (in modalità intra- o extra-cellulare) e quindi possono essere sfruttati per una sintesi "green" di molecole da usare in ambito diagnostico.
- I biopolimeri sono una classe di sostanze di origine microbica che sono sintetizzati da batteri e funghi e trovano largo impiego in campo biomedico grazie a proprietà quali la biodegradabilità, biocompatibilità e versatilità funzionale. Tra i polimeri di origine microbica di principale interesse in ambito farmacologico sono annoverati i poliesteri (poliidrossialcanoati, PHA; poliidrossibutirati PHB) e gli esopolisaccaridi. Tali biopolimeri sono molecole di grande interesse in ambito medico in quanto possono essere utilizzati come scaffold per il tissue engineering, come adiuvanti di vaccini, idrogel per il rilascio controllato di farmaci, come protezione dalla risposta immunitaria in tessuti od organi trapiantati.

Utilizzo di microrganismi in agricoltura come strategia ecosostenibile per aumentare la produttività, migliorare le qualità nutrizionali di prodotti agricoli e limitare l'uso dei pesticidi.

L'aumento della popolazione mondiale ha generato una crescente domanda di prodotti alimentari e, di conseguenza, la necessità di sviluppare tecniche innovative per migliorare la produttività agricola. I fertilizzanti chimici, i concimi e i pesticidi rappresentano le strategie convenzionali adottate per aumentare la resa delle colture e preservare le piante dagli organismi nocivi. Tuttavia, l'uso indiscriminato di queste tecniche danneggia l'ambiente inquinando il suolo, l'aria e l'acqua. Gli effetti nocivi dei fertilizzanti chimici e dei pesticidi, insieme alla necessità di fornire abbastanza cibo alla popolazione mondiale in crescita, hanno portato politici e ricercatori a concentrarsi sulla sostenibilità applicata all'agricoltura intensiva. Lo sviluppo di nuove strategie ecocompatibili nell'agricoltura intensiva risulta quindi indispensabile per contrastare i rischi ambientali, ecologici e sanitari.

Una delle strategie più promettenti in materia di sostenibilità agricola è l'uso di Plant Growth Promoting Bacteria (PGPB). I microrganismi associati alle piante possono migliorare la crescita e la salute delle piante attraverso diversi processi, generalmente classificati come meccanismi diretti o indiretti. Possono agire direttamente come biofertilizzanti aumentando la disponibilità di risorse che normalmente non sono disponibili per le piante (es. la fissazione dell'azoto, la solubilizzazione del fosfato e l'assorbimento del ferro). Inoltre la maggior parte dei microrganismi isolati dalla rizosfera sono in grado di produrre auxine, con l'acido indolo-3-acetico (AIA) che svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo delle piante (ad es. germinazione dei semi, crescita di androot xilema, ecc.) e nel sistema di difesa. I microrganismi possono anche sintetizzare 1-aminociclopropano-1-carbossilato (ACC) deaminasi, che regola la biosintesi di etilene abbassando i livelli di ACC (il suo precursore immediato). L'elevata concentrazione di etilene stimola la senescenza precoce insieme all'inibizione dello sviluppo di radici e steli, quindi la deaminasi ACC favorisce la crescita delle piante abbassando i livelli di ormone vegetale. I meccanismi indiretti che operano i microrganismi si basano essenzialmente sul "biocontrollo" dei fitopatogeni attraverso sistemi diversi. La produzione di uno o più antibiotici è il meccanismo più comune. Gli agenti di biocontrollo possono anche lisare cellule fitopatogene fungine sintetizzando enzimi degradanti della parete cellulare come chinatasi, beta-1,3-glucanasi, proteasi e lipasi. Altri comuni meccanismi di inibizione dei patogeni vegetali sono la competizione per i nutrienti e i siti di legame con le radici, la produzione di acido cianidrico e la resistenza sistemica indotta. Infine, i fitopatogeni possono ottimizzare l'espressione dei fattori di virulenza mediante l'inibizione del Quorum Sensing, un sistema di comunicazione cellula-cellula. I batteri sono in grado di sintetizzare molecole di segnale a basso peso molecolare o autoinduttori (AI); quando la popolazione microbica raggiunge una densità cellulare elevata, anche la concentrazione della molecola del segnale arriva ad un livello critico che è in grado di modulare l'espressione di coordinate di un insieme specifico di geni, compresi i fattori di virulenza del patogeno vegetale. Pertanto, l'inibizione di questo meccanismo di comunicazione (Quorum Quencing- QQ) rappresenta una tecnica antiparassitaria innovativa e la



produzione da parte dei microrganismi di enzimi QQ (ad es. Lactonase) può essere considerata un meccanismo indiretto di promozione della crescita delle piante.

In quest'ottica il principale obiettivo per lo sviluppo di nuove strategie ecocompatibili sarà lo studio microbiologico dei consorzi microbici che stimolano la crescita e la difesa delle piante, sia da un punto di vista tassonomico con tecnologie di bioinformatica che chimico con l'utilizzo di biotecnologie cellulari e molecolari. Fondamentale sarà la caratterizzazione chimica di metaboliti microbici che agiscono direttamente come biostimolanti o indirettamente, cioè quelli che regolano le interazioni nell'ambito del consorzio microbico (Quorum Sensing e/o Quorum quenching) e con l'ambiente circostante (metaboliti che agiscono sui fitopatogeni).

Agricoltura sostenibile, alimentazione e salute

Negli ultimi anni grande attenzione è stata rivolta alla dieta mediterranea. Diversi autori, infatti, hanno evidenziato l'importanza del consumo di frutta, verdura e ortaggi al fine di preservare la salute umana e il benessere fisico, prevenendo l'insorgenza di malattie cardiovascolari e di alcune forme tumorali. Molte patologie, in particolare quelle legate all'invecchiamento, sono dovute al danno ossidativo causato da un insieme di molecole classificate genericamente come ROS (Specie Reattive dell'Ossigeno) e RNS (Specie Reattive dell'Azoto). Tali molecole sono continuamente generate nell'organismo, ma oltre a svolgere un ruolo fondamentale nei processi ossidativi intervengono nella regolazione di diverse funzioni fisiologiche. L'alimentazione, fornendo fattori protettivi, può giocare un ruolo molto importante nel ridurre i danni ossidativi e nel preservare a lungo lo stato di salute dell'organismo umano. Molte sostanze antiossidanti vengono assunte con la dieta, ne sono ricchi soprattutto i vegetali, pertanto la dieta mediterranea, favorendo il consumo di questi ultimi, ne permette l'introduzione di grosse quantità. Con il termine "nutraceutico" vengono identificati specifici componenti di alimenti di origine vegetale o animale, che, per le loro proprietà funzionali, possono essere impiegati da soli o in miscela, nella produzione degli integratori alimentari. Di fatto è doveroso fare una distinzione tra i termini "nutraceutico" e "alimento funzionale" (farmalimento): mentre il primo si riferisce alla singola sostanza con proprietà medicamentose presente nell'alimento, il secondo termine tende piuttosto a identificare l'intero cibo che presenta proprietà benefiche.

Le sostanze nutraceutiche sono normalmente derivate dalle piante, dagli alimenti e da fonti microbiche. Esempi di nutraceutici sono i probiotici, gli antiossidanti, gli acidi grassi polinsaturi (omega-3, omega-6), le vitamine e i complessi enzimatici. Tipicamente vengono utilizzate per prevenire le malattie croniche, migliorare lo stato di salute, ritardare il processo di invecchiamento e aumentare l'aspettativa di vita. I nutraceutici perciò possono essere assunti introducendo nella dieta gli alimenti funzionali, sia sotto forma di cibo "tal quale" che di cibo arricchito di uno specifico principio attivo (ad esempio, latte arricchito con vitamina D o acidi omega-3). Nell'ottica quindi della sinergia tra alimentazione e salute, l'obiettivo sarà quello di individuare tutte le strategie di biotecnologie microbiche atte ad ottenere, attraverso un'agricoltura ecosostenibile, prodotti migliorati dal punto di vista nutraceutico e che rispondano alle esigenze dei consumatori circa la possibilità di proteggere la salute con una dieta adeguata.

Studio della biodiversità microbica della "Plastisfera" di habitat antropizzati e di ecosistemi polari per la salvaguardia del nostro pianeta.

La produzione di materie plastiche è aumentata di oltre venti volte tra il 1964 e il 2015, con una produzione annua di 322 milioni di tonnellate (Mt), e dovrebbe raddoppiare entro il 2035 e quasi quadruplicare entro il 2050. La plastica contribuisce alla crescita economica, ma il loro attuale modello di produzione e uso, su un modello lineare di "take, make, use, and dispose", è un motore primario di esaurimento delle risorse naturali, di produzione di rifiuti e di degrado ambientale, con conseguenti cambiamenti climatici ed effetti negativi sulla salute umana. La produzione di plastica convenzionale dipende fortemente dalle materie prime fossili vergini (principalmente gas naturale e petrolio) e da altre risorse, compresa l'acqua - ci vogliono circa 185 litri di acqua per produrre un chilogrammo di plastica. La produzione di plastica utilizza fino al 6% della produzione mondiale di petrolio e si prevede che aumenterà al 20% entro il 2050, quando le emissioni di gas a effetto serra legate alla plastica potrebbero rappresentare il 15% del bilancio annuale globale del carbonio. Alcune materie plastiche contengono additivi chimici tossici, inclusi inquinanti organici persistenti (POP), che sono stati collegati a problemi di salute come cancro, malattie mentali, riproduttive e dello sviluppo. È difficile riciclare alcune materie plastiche senza perpetuare queste sostanze chimiche. Circa 4900



Mt del totale stimato di 6300 Mt di materie plastiche prodotte sono stati eliminati in discarica o altrove nell'ambiente. Questo trend dovrebbe aumentare a 12.000 Mt entro il 2050, a meno che non vengano intraprese azioni. Si stima che l'oceano contenga già oltre 150 Mt di materie plastiche: tale quantità potrebbe triplicare entro il 2025 senza ulteriori interventi. Entro il 2050, ci saranno negli oceani più materie plastiche in peso, che pesci, se l'attuale modello dovesse continuare. La plastica rimane a lungo nell'ambiente; ciò provoca danni, danneggia la biodiversità e riduce le funzioni degli ecosistemi necessari per sostenere la vita. Le preoccupazioni legate all'invasione della plastica sono legate a diversi aspetti: a) è una risorsa non rinnovabile; b) assorbe gli inquinanti organici; c) resiste alla degradazione; d) si frammenta in residui anche microscopici generando micro e nano- plastiche; e) i suoi detriti causano lesioni e morte di uccelli marini, mammiferi, pesci e rettili, minacciando la biodiversità marina. Inoltre, le microplastiche possono finire nella catena alimentare, con effetti potenzialmente dannosi, perché possono accumulare elevate concentrazioni di inquinanti organici persistenti (POP) e altri prodotti chimici tossici. L'inquinamento dei mari dovuto alla plastica e alle microplastiche è una delle maggiori emergenze ambientali che ci troviamo ad affrontare.

L'Italia, date anche le sue caratteristiche geografiche, detiene inoltre un triste primato: più del 70% dei rifiuti marini del Mediterraneo è depositato nei fondali italiani e il 77% è costituito da plastica. Quando i materiali inquinanti hanno dimensioni microscopiche, il problema diventa ancora più serio, poiché è molto complicato riconoscerli e recuperarli. Per di più, questo fa sì che le microplastiche entrino più facilmente in contatto con gli animali marini: possono diventare "cibo", trappole e veicolo di malattie, interferendo con la vita acquatica a più livelli. Uno studio condotto recentemente dai ricercatori dell'Ispra nel mar Mediterraneo, ad esempio, ha individuato microplastiche in 50.000 esemplari di 116 diverse specie marine. Di queste, il 59% è rappresentato da pesci ossei ed il restante 41% è costituito da altri animali marini come mammiferi, crostacei, molluschi, meduse, tartarughe, uccelli.

Le microplastiche sono anche una fonte emergente di inquinamento del suolo e delle acque dolci. La contaminazione da microplastiche di acqua di rubinetto e acqua in bottiglia è già molto diffusa e l'Organizzazione mondiale della sanità sta valutando i possibili effetti sulla salute umana. Le MP primarie sono tutte le plastiche in scala micrometrica, comprese quelle fabbricate per l'uso industriale e nei prodotti di largo consumo come detersivi per mani e viso, dentifrici, cosmetici, prodotti medicali (nanovettori di farmaci). Le MP secondarie sono invece quelle che derivano dalla scomposizione delle macroplastiche, sia in mare che in terra, dovuta ai diversi processi di degradazione ambientali meccaniche (erosione, azione delle onde, abrasione), chimiche (fotoossidazione, temperatura, corrosione) di biodegradazione.

I pericoli insiti nelle MP sono legati alla loro capacità di veicolare sostanze chimiche pericolose (comprese quelli aggiunte in fase produttiva), nonché contaminanti ambientali che possono venire assorbiti sulla loro superficie durante il loro uso e la permanenza nell'ambiente, come ad esempio stirene, metalli tossici (piombo, mercurio), ftalati, bisfenolo A (BPA), policlorobifenili (PCB) e idrocarburi policiclici aromatici (IPA).

La continua rapida crescita della produzione e dell'uso della plastica avrà un effetto grave e deleterio sulla capacità del Global Environment Facility (GEF) di raggiungere i suoi obiettivi nelle seguenti aree:

1. Sostanze chimiche e rifiuti: alcuni POP sono usati come additivi chimici in alcune materie plastiche, e diossine e furani sono sottoprodotti della produzione di polivinilcloruro (PVC).
2. Mitigazione dei cambiamenti climatici: da un lato, la produzione di plastica con combustibili fossili è una fonte importante di emissioni di gas serra, così come la combustione e l'incenerimento dei rifiuti di plastica; dall'altro, è documentato il rilascio di prodotti del metabolismo microbico da parte delle comunità che popolano le MP e che vanno a contribuire all'effetto serra incidendo sui cambiamenti climatici.
3. Acque internazionali: l'inquinamento da materie plastiche è prevalente in tutti gli oceani a livello globale. È stato verificato che le MP viaggiano in modo imprevedibile, comparando lontano dalla terraferma o sulla costa; sono state riscontrate persino all'interno di ecosistemi di pregio e molto poco antropizzati quali i mari Artici, già fortemente minacciati dal riscaldamento globale.

Batteri e altri organismi sono stati trovati sulle microplastiche, in aggiunta ai contaminanti fisico-chimici. È stato pertanto coniato il termine di 'plastisfera'. La plastica ha una superficie idrofobica che promuove la colonizzazione e la formazione di un biofilm; la micro e nano-plastica si raggruppa assieme a batteri (tra cui anche i patogeni), alghe e



altre particelle organiche formando una sorta di grumi tenute insieme da sostanze polimeriche prodotte dai microrganismi. Le microplastiche possono anche rilasciare sostanze chimiche aggiunte durante la loro produzione, come plastificanti, coloranti o ritardanti di fiamma e possono essere un veicolo di inquinanti nell'acqua che beviamo, quali i bifenili policlorurati (PCB), il diclorodifeniltricloroetano (DDT), oli lubrificanti e metalli pesanti. Infine, i biofilm formati sui detriti di plastica potrebbero essere più inclini alla colonizzazione da parte di agenti patogeni o batteri resistenti agli antibiotici. A causa del rapporto superficie / volume più elevato, le microplastiche possono accumularsi più rapidamente e rilasciare sostanze chimiche e microbi da / verso l'ambiente in misura maggiore rispetto alle "lettiere" di plastica più grandi.

4. Biodiversità: l'inquinamento da materie plastiche è la seconda minaccia più significativa per il futuro delle barriere coralline, dopo i cambiamenti climatici. L'impatto della plastica sulle specie marine, incluso l'ingestione di plastiche da parte di tartarughe, uccelli, pesci e mammiferi è ben documentata. Molte sostanze chimiche, come per esempio gli additivi utilizzati nelle materie plastiche, hanno dimostrato effetti negativi sulla pesca e sui loro habitat. In aggiunta, è da considerare che la diffusione di MP e quindi dei piccoli ecosistemi ad essi associati, può comportare un'alterazione della biodiversità su scala microbica degli ecosistemi, a cui, in alcune zone del globo, soprattutto al polo Nord, sono affidati rilevanti ruoli nei cicli biogeochimici.

5. Degrado del suolo e sistemi alimentari: la minaccia emergente dalla microplastica all'ecosistema terrestre potrebbero portare a un ulteriore degrado del suolo, anche attraverso la contaminazione da microplastiche nei prodotti agricoli.

L'economia circolare è un'alternativa all'attuale modello lineare, di fabbricazione, uso, smaltimento, e si propone di mantenere le risorse in uso il più a lungo possibile, di estrarne il massimo valore durante l'uso e di recuperare e rigenerare prodotti e materiali al termine della loro vita utile. Offre l'opportunità di ridurre al minimo gli impatti negativi della plastica, massimizzando al contempo i benefici della plastica e dei suoi prodotti e fornendo benefici ambientali, economici e sociali. Le soluzioni di economia circolare per le materie plastiche includono: produzione di materie plastiche da materie prime alternative per combustibili non fossili; usare i rifiuti di plastica come risorsa; riprogettazione dei processi e dei prodotti di fabbricazione della plastica per migliorare la longevità, la riusabilità e la prevenzione dei rifiuti; collaborazione tra imprese e consumatori per incoraggiare il riciclaggio e aumentare il valore dei prodotti in plastica; sviluppare solide piattaforme informative per promuovere le soluzioni circolari; e l'adozione di misure fiscali e regolamentari a sostegno dell'economia circolare.

Le biotecnologie microbiche si concentrano sullo sviluppo di soluzioni eco-compatibili e sostenibili per la gestione e la biodegradazione delle miscele di rifiuti di plastica non degradabili basate sull'uso di cocktail di microrganismi aventi corredo enzimatico degradativo per la digestione di MP. Utilizzando l'approccio biotecnologico, possono essere creati cocktail di enzimi mirati per diverse miscele di materie plastiche. Per raggiungere questo obiettivo, sarà necessario lo studio e l'isolamento di microrganismi, anche dalla Plastisfera, in grado di frammentare i più importanti polimeri / materie plastiche a base di petrolio, ad esempio PE, PP, PS e PVC. L'uso di queste popolazioni batteriche e/o dei loro enzimi degradativi potranno dar luogo a bio-trattamenti eco-efficienti per degradare e possibilmente valorizzare i rifiuti di tali materie plastiche attraverso la conversione ad hoc in prodotti utili. Inoltre, l'ingegnerizzazione di tali specie batteriche con corredo enzimatico degradativo per la digestione di microplastiche sarà necessario per biodegradare in maniera massiva i frammenti di plastica che persistono negli ecosistemi marini, contribuendo a prevenire e a mitigare gli impatti ambientali della plastica.

I principali vantaggi dell'utilizzo degli enzimi in questi scenari è la loro biodegradabilità e l'elevata chemio, regio- e stereoselettività con conseguente bassa formazione di sottoprodotti. L'introduzione e lo sviluppo di nuove tecnologie del DNA ricombinante hanno avuto e avranno un profondo effetto positivo nell'espressione e nella produzione di quantità sempre più grandi di proteine ricombinanti (il che significa prezzi più competitivi), con attività catalitiche nuove o su misura, suggerendo un futuro promettente per la biocatalisi ambientale. Tale biotecnologia potrebbe avvalersi anche di pretrattamenti fisici / chimici delle materie plastiche, utilizzando una metodologia integrata, basata su metodi analitici avanzati (per la determinazione dei cambiamenti fisico-chimici delle materie plastiche) e su metodi enzimatici- microbiologici (prodotti di decomposizione derivanti da attacchi biologici). Le colture microbiche e gli enzimi più promettenti possono essere sfruttati nello sviluppo di scala pilota, bioprocessi in fase solida per il biorisanamento e la depolimerizzazione controllata di materie plastiche e nella messa a punto di protocolli per



migliorare la biodegradazione dei rifiuti di plastica in sistemi acquatici e in tutti gli habitat invasi da MP. Pertanto l'approccio biotecnologico prevede la progettazione di nuovi enzimi, nuovi cocktail di enzimi, per le corrispondenti materie plastiche; mettere a punto ed ottimizzare nuovi processi e pretrattamenti integrati biotecnologici o fisici / chimici-biotecnologici in grado di degradare i rifiuti di plastica, sottraendoli alle discariche e fornire ulteriori opzioni di gestione dei rifiuti di plastica. Lo sviluppo di nuove metodologie per degradare i rifiuti di plastica in prodotti utili di valore più elevato, nonché lo sviluppo di nuovi materiali da materie prime sostenibili, rappresenta un futuro ecosostenibile. L'approccio biotecnologico inoltre, prevede soluzioni innovative, per biodegradare in sicurezza i rifiuti di plastica accumulati nell'ambiente. Formulazione di nuovi cocktail di enzimi microbici per trasformare le miscele di plastica in componenti chimici facilitando la mineralizzazione, il compostaggio di polimeri altrimenti recalcitranti e tossici e facilitando la produzione di prodotti di alto valore. Inoltre, la stima quantitativa dei geni che codificano il 16S rRNA di batteri che popolano le MP mediante qPCR per lo studio della comunità microbica (preparazione di Library, Sequenziamento ed Analisi metagenomica) al fine di individuare le specie microbiche che colonizzano le MP e che potenzialmente potrebbero contenere gli enzimi degradativi, come esterasi, lipasi, stirene ossido-isomerasi, Poly (3-idrossibutirrato) (PHB) depolimerasi, acido poli lattico (PLA) depolimerasi, poli-(butilene succinato-co-adipato) depolimerasi, in grado di degradare plastiche sintetiche come il Polietilene (PE) e il Polivinil-cloruro (PVC), il Poliuretano (PU), Polistirene (PS), e plastiche biodegradabili come Poly (3-idrossibutirrato) (PHB), l'acido poli lattico e il poli-(butilene succinato-co-adipato), rispettivamente.

Sarà necessaria l'identificazione di enzimi adeguati e una migliore comprensione del meccanismo di degradazione prima di poter prevedere un'applicazione di enzimi per il riciclaggio dei rifiuti di MP: la catalisi a cellula intera con singoli microrganismi o persino comunità microbiche o addirittura i loro enzimi, anche a attraverso opportuna immobilizzazione, potrebbe fornire una strategia alternativa per un riciclaggio biotecnico di plastiche.

Le biotecnologie microbiche permettono anche l'individuazione di molecole "segnale", indicatrici dello stato di benessere di un ecosistema; esse possono rappresentare un valido strumento di monitoraggio del grado di stress di un particolare ambiente, dovuto magari all'inquinamento nonché alle oscillazioni climatiche. Ad esempio, sarebbe da consolidare lo studio di "sentinel molecules" quali i biofilms in ambienti polari, come risposta ai cambiamenti climatici e, per paragone, comprendere la struttura delle comunità microbiche e la composizione dei relativi biofilm ospitate dalle MP che hanno invaso anche gli ecosistemi incontaminati dei Poli.

Gestione intelligente delle biomasse vegetali e loro conversione in prodotti a base biologica e biocarburanti mediante bioconversioni microbiche.

La produzione globale di rifiuti provenienti dall'agroindustria raggiunge ogni anno miliardi di tonnellate. Questo tipo di biomassa comprende i residui della coltivazione, la selezione per il mercato all'ingrosso e la trasformazione industriale per la produzione alimentare. Le strategie più comuni per il riutilizzo di questi rifiuti prevedono il loro riciclo come mangime o fertilizzante per animali, ma più recentemente sono stati utilizzati come fonti rinnovabili di biocarburanti, per la produzione di microrganismi ed enzimi biotecnologicamente utili o del recupero di sostanze chimiche preziose come i polifenoli e polisaccaridi che possono essere valorizzati in altri settori industriali come ad esempio industrie farmaceutiche o alimentari per la produzione di additivi, antiossidanti o composti funzionali. Le nuove tecnologie permettono, in una logica di economia circolare, di valorizzare gli scarti di produzione attraverso il recupero e la trasformazione delle diverse componenti cellulosiche, proteiche e glicidiche. Le biotecnologie microbiche devono operare a sostegno dello sviluppo economico, della tutela e della riqualificazione ambientale, della valorizzazione eco-compatibile e dello sviluppo sostenibile del territorio, promuovendo l'attuazione dell'economia circolare, nell'ambito di una strategia di tutela dell'intero territorio attraverso l'incremento di tutti i settori produttivi nel rispetto dell'ambiente e delle normative europee; competenze e tecnologie multidisciplinari necessarie all'attuazione dell'economia circolare devono essere tali da coprire l'intera filiera della conversione e valorizzazione eco-friendly dei rifiuti attraverso attività, quali ad esempio:

L'individuazione delle risorse (biomasse non in competizione con la catena alimentare e scarti) inesplorate utilizzabili come materie prime per la produzione sostenibile di composti chimici, carburanti, energia e materiali;

L'integrazione di tecnologie sostenibili per la trasformazione di risorse e L'identificazione di prodotti ecosostenibili da sviluppare in sostituzione di analoghi da fonti fossili.



Le analisi dell' Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OECD) (<https://www.oecd.org/futures/long-termtechnologicalsocietalchallenges/42837897.pdf>) indicano che entro il 2025 un quarto della produzione chimica mondiale deriverà da processi biotecnologici o che comunque includono bio-risorse. Infatti, ci si attende che la quota relativa ai prodotti chimici ottenuti per via fermentativa passi da un mercato di appena 700 milioni di \$ nel 2013 ad un valore di 3.2 miliardi di \$ nel 2030. Nel complesso, i risultati in letteratura hanno indicato una strategia sostenibile per il riciclaggio dei rifiuti vegetali che possono essere considerati come materiale di partenza per altre catene di produzione piuttosto che una biomassa residua da smaltire. Le biomasse di scarto vegetale possono rappresentare un'importante fonte sostenibile, sia in termini economici che ambientali. In effetti, l'enorme quantità di polisaccaridi contenuti nei rifiuti agro-alimentari, da un lato, potrebbe soddisfare la necessità di fonti di sostanze chimiche eco-sostenibili e rinnovabili per sostituire quelle provenienti dai fossili, e dall'altro lato potrebbe ridurre la produzione globale rifiuto. Per quanto riguarda la situazione dell'UE, è stato dimostrato che le industrie agroalimentari sono responsabili della produzione della maggior parte dei rifiuti vegetali totali (circa 38 milioni di tonnellate). Allo stato attuale, questi residui sono parzialmente utilizzati per l'alimentazione degli animali o mediante processi di compostaggio; altrimenti vengono messi in discarica o inceneriti, aumentando significativamente l'inquinamento ambientale. Per questo motivo, lo sviluppo di una strategia di riciclaggio dei rifiuti vegetali rappresenta uno scopo molto importante.

Il recupero dei rifiuti agroalimentari, l'approccio ecologico per estrarre molecole funzionali come oligo e polisaccaridi, potrebbe rappresentare un esempio valido di un flusso circolare eco-sostenibile ed economico di materiali rinnovabili, in sostituzione di polimeri sintetici di origine fossile. La produzione di oligosaccaridi e di molecole oligo-coniugate impiegabili in campo alimentare come additivi e/o nella preparazione di alimenti funzionali, nascono dall'uso di enzimi in grado di utilizzare le frazioni di emicellulosa derivante ad scarti di lignocellulosici agro-industriali. Per la realizzazione di queste biotrasformazioni, vengono selezionati biocatalizzatori generalmente da batteri termofili. Gli enzimi d'interesse opportunamente immobilizzati possono dar luogo a microreattori per processi in continuo, allo scopo di aumentare la stabilità e l'emivita degli enzimi che pertanto possono essere riciclati per un numero elevato di biotrasformazioni, direzionando opportunamente verso i prodotti che si vuole ottenere. In generale, l'immobilizzazione consente l'uso prolungato dell'enzima, evitando la trasformazione incontrollata dei prodotti, la loro contaminazione nonché il facile recupero dei prodotti di reazione, di particolare importanza per i prodotti alimentari o farmaceutici. L'applicazione dei microreattori ai processi biocatalitici è in aumento soprattutto tenendo conto dei vantaggi che possono offrire nello sviluppo della produzione, in quanto facilitano lo screening dei substrati, dei biocatalizzatori e le condizioni di reazione ottimali, grazie all'elevata produttività e presentano una maggiore flessibilità dell'applicazione industriale e un'implementazione più facile delle reazioni multi-stadio. Pertanto bisogna considerare la programmazione e lo sviluppo di una Bioraffineria integrata nel territorio con lo scopo di dimostrare la fattibilità di un processo di valorizzazione degli scarti di produzioni industriali, attraverso la trasformazione di questi in materiali e prodotti ad alto valore aggiunto e basso impatto ambientale, costituendo un portfolio di prodotti bio-based (molecole bioattive e polimeri bio-based) potenzialmente applicabili in altri settori industriali (energia, farmaceutico, alimentare, cosmetico).

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Scienze dei materiali
Scienze ambientali
Produzioni alimentari

5.1 Salute:

5.1.1 Temi generali (per diagnosi)

5.1.2 Tecnologie Farmaceutiche (studi su valutazione di sviluppo diagnostici)

5.1.4 Tecnologie per la salute (nanomateriali)

5.4 Informatica, industria e aerospazio



Priorità di sistema

- 4.1 Promuovere la dimensione internazionale della ricerca
- 4.2 Accompagnare lo sviluppo di una nuova generazione di ricercatori e manager della ricerca nella transizione digitale
- 4.3 Consolidare la ricerca fondamentale
- 4.6 Valorizzare la circolazione di conoscenza e competenze tra il mondo della ricerca ed il sistema produttivo
- 4.8 Assicurare il coordinamento della ricerca nazionale, europea, internazionale
- 4.9 Esplorare il futuro (Verso i nuovi orizzonti della ricerca)

Key performance indicators

Si fa riferimento a quelli descritti nella sezione introduttiva del documento esteso.

Articolazione 6. Terapia genica e medicina personalizzata

A livello mondiale la spesa per l'assistenza sanitaria è caratterizzata da una crescita esponenziale. Il valore annuo stimato degli investimenti nella sanità si attesta intorno agli 8 trilioni di dollari (con crescita annua al 4,3%) e alcuni modelli teorici ne ipotizzano un aumento fino ad oltre 18 trilioni entro il 2040 (Report 2019, Allianz Partners, "Il mondo nel 2040: il futuro della salute, dell'assistenza e del benessere"). In tale contesto economico, realizzatosi anche in virtù del fatto che, in alcuni Stati sviluppati, gli ultrasessantacinquenni superano numericamente tutte le altre generazioni comportando l'inevitabile aumento di malattie croniche, si rende necessario un approccio per la prescrizione dei farmaci, che sia al contempo oculato e mirato.

La medicina ha spesso adottato analoghi approcci per la cura di pazienti con medesima malattia, realizzando protocolli di trattamento comuni. Sebbene sia stato intrapreso lo sforzo di adattare la scelta del farmaco, i dosaggi e persino la via di somministrazione in base ai singoli pazienti, tale sforzo si è rivelato insufficiente, come mostrato dalla alta percentuale di pazienti che non rispondono alle terapie comuni (<https://www.independent.co.uk/news/science/glaxo-chief-our-drugs-do-not-work-on-most-patients-5508670.html>). In linea di massima, il 90% dei farmaci disponibili funziona solo nel 30-50% dei soggetti. Questo dato sconcertante non è del tutto inaspettato, considerando che l'insieme dei farmaci disponibili interferisce con l'attività di meno dell'1% del genoma umano e ignora le potenzialità terapeutiche di azione sul restante 99%

Alla luce di quest'ultima considerazione, l'analisi dei singoli genomi può diventare uno strumento chiave a disposizione della medicina per permettere la prescrizione dei farmaci più adatti e personalizzati secondo il proprio genoma, nell'ottica di sfruttare proprio quel 99% di potenzialità terapeutiche inesplorate. Questo approccio piuttosto recente prende il nome di Medicina Personalizzata o di precisione. In effetti, la variabilità nella risposta ai farmaci rappresenta una delle criticità più importanti della pratica clinica. Si osservano differenze tra pazienti, a pari gravità di patologia, sia nel grado di risposta a stessa posologia di farmaco, che nella comparsa di reazioni avverse importanti. A questa variabilità interindividuale possono concorrere fattori non strettamente legati al proprio DNA, quali abitudini di vita e stato nutrizionale, ma un ruolo importante nella risposta al farmaco è sicuramente svolto da fattori genetici. Ad esempio, variazioni casuali della sequenza nucleotidica del DNA tra i diversi individui possono portare all'inserzione di un aminoacido diverso in una proteina, con conseguenti possibili cambiamenti nei meccanismi di trascrizione e traduzione della proteina stessa o nella sua funzione. Le variazioni nella sequenza di DNA, sviluppatesi nel corso dell'evoluzione e che sono presenti almeno nell'1% della popolazione, sono definite polimorfismi; se tali polimorfismi sono a carico di un singolo gene codificante una proteina coinvolta nel metabolismo di un farmaco (es. enzimi con diversi livelli di attività metabolica o recettori con diversa affinità per il farmaco) possono realizzarsi risposte individuali variabili ad uno stesso agente terapeutico.

È stato stimato che entro il 2040 la medicina avrà a disposizione i dati di sequenziamento del DNA di oltre dieci milioni di pazienti. A questi vanno aggiunti i milioni di persone, non malate, che hanno richiesto servizi di sequenziamento di DNA a pagamento; solo nel 2018 sono stati 26 milioni. Grazie all'uso di tali dati da parte di



genetica, statistica e system biology, in anni non lontani sarà acquisita la capacità di convertire i dati genetici in conoscenze utili a prevedere quali siano i soggetti a rischio per diverse tipologie di malattie, pur senza mostrare evidenti storie familiari. Pioniere e testa di serie nella raccolta di informazioni di massa sul DNA è il Regno Unito, che nel 2012 ha annunciato l'avvio del progetto 100,000 Genome Project, la prima Banca Dati Nazionale di genomi.

L'analisi di questa vasta serie di dati può essere utile non solo dal punto di vista di corretta prescrizione dei farmaci, ma è anche perché in grado di permettere l'individuazione di associazioni e correlazioni tra malattie e sequenze genetiche, ovvero di individuare le possibili basi genetiche della patologia. Tali conoscenze stanno alla base di quelle che sono definite le terapie avanzate e di precisione, nate grazie ai progressi nel campo delle biotecnologie e che sono costituite da farmaci innovativi basati su DNA o RNA, cellule e tessuti. Nello specifico, i prodotti per le terapie avanzate che riguardano DNA e RNA sono definiti prodotti di terapia genica e hanno l'obiettivo di trattare una patologia mirando direttamente alle sue basi genetiche, per esempio fornendo all'organismo una copia corretta del gene difettoso. Le terapie geniche nascono grazie all'avvento delle tecniche del DNA ricombinante, circa 30 anni fa, con le quali è possibile costruire molecole di DNA contenenti sequenze geniche specifiche. Il sequenziamento del genoma e l'avanzare delle tecnologie hanno permesso la realizzazione delle prime sperimentazioni sull'uomo e di terapie geniche autorizzate dall'European Medicines Agency (EMA) e dalla Food and Drug Administration (FDA). Offrire quindi nuove piattaforme tecnologiche, al fine di individuare approcci innovativi di terapia genica a base di acidi nucleici (DNA e RNA modificati), mirati a modificare/compensare la presenza di mutazioni geniche patologiche può portare allo sviluppo di protocolli terapeutici efficaci. I recenti successi di nuovi farmaci basati su trattamenti personalizzati (siRNA, oligonucleotidi antisense, ecc.) suggeriscono che questa nuova classe di molecole rappresenterà una porzione rilevante dei nuovi farmaci in commercio nei prossimi anni. Questa consapevolezza ha aumentato enormemente l'investimento sia privato, che delle big pharma, negli ultimi 5 anni in questo settore, e tale investimento può implementare, da un lato, la messa a punto di nuove piattaforme tecnologiche scalabili (applicabili a un gran numero di malattie) e, dall'altro, la conoscenza dei meccanismi di azione degli RNA e del loro uso potenziale come trattamenti farmacologici innovativi.

Nello specifico, si parla di terapie a DNA o a RNA, se le molecole con cui si intende correggere il difetto genetico sono realizzate inserendo una copia corretta del gene oppure modificandone la sua funzione. Esse seguono due principali modalità di somministrazione: quella in vivo, se il gene terapeutico viene somministrato direttamente nell'organismo del paziente, mediante iniezione locale o sistemica, e quella ex vivo, quando la correzione avviene in cellule bersaglio prelevate dal paziente, modificate geneticamente grazie a vettori virali, e reintrodotte nel paziente stesso. Frequentemente, per l'applicazione della terapia genica, sono utilizzate le tecniche di editing genomico. Tali tecniche intervengono in maniera precisa per trovare e correggere gli errori genetici all'interno del genoma, permettendo di correggere un gene difettoso direttamente in loco senza doverne fornire una copia corretta dall'esterno. Alla base dell'editing genomico vi sono sistemi, quali sistemi di editing denominati Zinc-finger e TALEN, ma la vera scoperta è stata quella del sistema CRISPR-Cas9 nel 2012. CRISPR-Cas9 si basa su sequenze geniche, che si ripetono a intervalli regolari, a cui sono associati dei geni, che codificano enzimi capaci di tagliare il DNA. Il sistema CRISPR si basa sulla combinazione della proteina Cas9 e di un RNA guida che si appaia al DNA per indicare all'enzima Cas il punto preciso in cui tagliare.

L'ambito di applicazione dell'editing genomico spazia dalle classiche malattie genetiche, ai tumori, alle neurodegenerazioni, fino agli xenotrapianti. Le tante aree applicative sono dovute al fatto che l'editing genetico può disattivare geni target, correggere mutazioni pericolose, modificare l'attività di geni specifici e riparare geni difettosi negli embrioni umani. Poiché il tumore è il risultato della combinazione di mutazioni genetiche, gli oncologi sono stati i pionieri nell'utilizzo dell'analisi del DNA per offrire un servizio di medicina personalizzata, ma è da sottolineare come l'ambito di ricerca della terapia genica si applichi trasversalmente alle altre articolazioni del piano ed è particolarmente importante per la sostenibilità del servizio sanitario nazionale visti gli altri costi di questa classe di farmaci biotecnologici (per es. farmaci antivirali per l'Epatite o di terapia genica).

Obiettivi

1. **Ottimizzare la messa a punto di vettori virali per l'espressione di RNA/proteine di potenziale uso terapeutico per malattie genetiche rare o per la cura di malattie complesse.** Sin dai primi tentativi di terapia



genica, i virus sono stati considerati gli strumenti ideali per effettuare il trasferimento genico, per la loro naturale capacità di introdurre il proprio patrimonio genetico nelle cellule per potersi replicare e sopravvivere. I vettori virali da essi derivati, sono stati affinati mediante diverse generazioni di ottimizzazioni, volte a renderli degli strumenti privi dei geni responsabili della patogenicità e della replicazione virale e quindi sicuri. Rimangono però dei rischi associati all'uso dei vettori virali in clinica, in particolare per gli approcci in vivo: immunogenicità, infiammazione e tossicità in genere dipendenti dal carico virale utilizzato, e mutagenesi inserzionale in porzioni del genoma indesiderate. Sarà importante, ai fini della crescita della terapia genica nel mercato farmaceutico, sviluppare approcci tecnologici che consentano di minimizzare questi aspetti, disegnandoli sulla base dei feedback degli studi preclinici e dei trials clinici attualmente in corso per la cura di numerose e diverse patologie. Inoltre sarà importante capire quali vettori virali si prestano meglio al delivery delle combinazioni RNA/proteina necessarie per l'editing genomico, e in particolare per i più promettenti sistemi CRISPR/Cas9. Infine, dal momento che il delivery mediato da vettori virali può avere efficienze variabili in dipendenza della variabilità genetica del paziente, sarà importante interfacciare l'ottimizzazione dei vettori virali con approcci personalizzati alla cura del paziente.

- 2. Identificare nuove tecnologie scalabili a base di acidi nucleici che possano modificare o ripristinare l'espressione genica fisiologica o inibire la replicazione di agenti infettivi.** I progressi nella genomica e trascrittomica consentiti dagli approcci di Next-Generation Sequencing hanno permesso di identificare nuove sequenze di DNA e di RNA con funzioni prettamente regolatorie fino a prima impensabili, nuovi tipi di modificazioni a loro carico, l'esistenza di una grande variabilità dei trascritti per lo stesso gene, nonché di una grande quantità di trascritti extragenici. Parallelamente, lo sviluppo della chimica sperimentale e computazionale degli acidi nucleici ha consentito l'ideazione di nuove molecole in grado di interferire con le funzioni proteiche in maniera analoga agli anticorpi. Alcune di queste scoperte hanno portato velocemente all'ideazione di nuove strategie terapeutiche, come la tecnologia antisenso e gli aptameri. Sarà importante capire se le altre molecole identificate negli ultimi anni, come ad esempio il sistema CRISPR/Cas9, i long non-coding RNA, gli mRNA modificati, o il targeting con tecnologia antisenso o l'editing genomico di porzioni extrageniche, potranno costituire strumenti altrettanto validi o anche migliori per modificare il corredo genetico o l'espressione genica per scopi terapeutici, aumentando la pipeline di studi di base e studi preclinici e clinici che li applicano.
- 3. Identificare nuove molecole a RNA (per es. siRNA o miRNAs) che possano essere utilizzate come farmaci.** Le terapie che hanno come bersaglio l'RNA, "RNA targeted therapies" in gergo scientifico, sono per lo più strategie basate su corte molecole di RNA che agiscono modulando l'espressione di geni bersaglio. Lo sviluppo di nuove strategie che racchiudono in se l'efficienza e la selettività che solo l'utilizzo di RNA possono dare, rappresenta una sfida molto impegnativa per la moderna medicina. Per questa ragione, lo sforzo della comunità scientifica si è concentrato, negli ultimi anni, sullo sviluppo di acidi nucleici tramite approcci biotecnologici innovativi capaci di modulare l'espressione di uno specifico target senza cambiarne il codice genetico originario. L'avanzamento nel campo della terapia genica e dell'editing genetico riscontrato negli ultimi anni ha avuto come trampolino di lancio per il miglioramento delle tecnologie necessarie per lo sviluppo di terapie basate su RNA. Questo ha permesso di iniziare a pensare non solo alla correzione di uno specifico difetto genetico, agendo direttamente sul DNA, ma anche alla modulazione dell'espressione di uno o più specifici target che per loro natura possono subire profonde modificazioni anche dalla presenza di fattori ambientali. I vantaggi che questo tipo di terapie basate sulla modulazione dell'RNA possano avere sono molti, e vanno dalla **reversibilità**, poiché non viene modificato direttamente il DNA, alla **specificità** con cui agiscono tali molecole, alla selettività d'azione legata all'interazione specifica di sequenze nucleotidiche complementari, per concludere con la **semplicità** con cui queste molecole possano essere disegnate e prodotte. L'utilizzo di molecole di RNA aumenta in modo considerevole il numero e la tipologia di target che possono essere bersagliati indirizzando la ricerca verso la possibilità di cura di patologie che per loro natura sono multifattoriali e per cui ad oggi non sono note terapie efficaci quali malattie metaboliche, neuromuscolari e neurodegenerative, infettive, cardiovascolari e tumorali. Alla luce di queste premesse, appare imprescindibile identificare e sviluppare delle strategie biotecnologiche che portino, in un arco temporale di 10-15 anni, alla possibilità di utilizzo nella pratica clinica di



questi nuovi agenti terapeutici. La progettazione e il loro sviluppo sono e resteranno una delle sfide più rilevanti in ambito biotecnologico.

4. **Sviluppare nuovi algoritmi di predizione della struttura degli acidi nucleici e della loro interazione con proteine.** L'utilizzo di approcci computazionali per predire la struttura di un acido nucleico per una particolare attività o interazione molecolare rappresenta uno strumento molto utile nel disegno e screening di molecole di interesse terapeutico. Tuttavia, le predizioni struttura-attività degli acidi nucleici richiedono alte prestazioni a causa dei numerosi parametri che ne influenzano la struttura stessa. Lo sviluppo di nuovi algoritmi di disegno, anche su base quantistica, che abbattano il tempo di calcolo aiuterà a integrare tali parametri e aumentare l'insieme degli stati esplorabili, anche per molecole complesse.
5. **Identificare le modifiche chimiche necessarie alla stabilizzazione in vivo degli acidi nucleici.** Lo sviluppo di "RNA targeted therapies" apre la necessità di incrementare lo sviluppo di tecnologie avanzate per la stabilizzazione in vitro ed in vivo degli acidi nucleici. Sebbene l'RNA non modificato sia la molecola effettrice naturale in questo tipo di strategie terapeutiche, sorgono alcuni problemi con l'uso sperimentale o terapeutico di RNA in vivo, alcuni dei quali possono essere migliorati o risolti mediante l'uso di modificazioni chimiche. Nonostante la crescente popolarità dell'ingegneria genomica CRISPR/Cas9, l'interferenza dell'RNA (RNAi) rimane ancora uno strumento ampiamente utilizzato nella cassetta degli attrezzi dei ricercatori. Infatti, RNAi è stato rilanciato come possibile strategia terapeutica grazie all'entrata in clinica di Patisiran, una terapia a base di siRNA per una rara forma di neuropatia correlata all'amiloidosi ereditaria da transtiretina. Una tale impresa sarebbe stata considerevolmente più difficile, se non impossibile, se non fosse stato per la scoperta e l'ottimizzazione delle modificazioni chimiche che migliorano l'efficacia degli siRNA. Le modifiche chimiche sono state sempre più utilizzate dai ricercatori per migliorare la capacità di resistenza alla nucleasi e il rilascio di siRNA mitigando la loro immunogenicità (cioè la loro tendenza a provocare una risposta immunitaria). Infatti, sia le molecole di RNA a singolo filamento che a doppio filamento inducono la produzione di interferoni di tipo I e varie altre citochine proinfiammatorie. L'elevata immunogenicità combinata con la bassa stabilità dell'RNA richiede modifiche chimiche della molecola di RNA per rendere più realistico l'avanzamento di queste innovative strategie terapeutiche in clinica. Tali modifiche possono comportare alterazioni del gruppo ribosio, del gruppo estereo del fosfato, dei terminali dell'RNA o della modifica delle basi azotate stesse. Risultati di successo ottenuti nel campo delle modificazioni chimiche dei nucleotidi devono essere ulteriormente implementati per migliorare la farmacocinetica e farmacodinamica della somministrazione di tali derivati nucleici. Risulta quindi evidente come nei prossimi anni sia necessario incentivare lo progetti e ricerche focalizzati all'ottimizzazione di tecniche capaci di modificare la struttura chimica dei nucleotidi con un doppio obiettivo: ridurre al minimo la possibilità di effetti off-target, e ridurre le proprietà immunogeniche.
6. **Sviluppare approcci innovativi per il rilascio di queste molecole in vivo (per es. nanoparticelle, esosomi, nuovi vettori virali).** Nella visione dell'applicazione delle "RNA targeted therapies" all'utilizzo clinico due fattori sono critici: la stabilità, e la possibilità di veicarli in modo efficace nell'uomo. La necessità di rendere le molecole più potenti e meno immunogeniche si è affiancato alla necessità di superare il problema del delivery: far entrare il potenziale farmaco non solo nella cellula giusta, ma anche nel tessuto giusto. La storia del delivery di RNA è partita dal fegato, che per la sua fisiologia è sicuramente più facilmente attaccabile. Tuttavia, la possibilità di utilizzare terapie mirate all'RNA su malattie genetiche e non del sistema nervoso centrale, rappresenta un'area di grande interesse medico.

A lungo termine, lo sviluppo di tecnologie di somministrazione innovative, che consentano un targeting sicuro ed efficiente di tessuti aggiuntivi, sarà la chiave per espandere le terapie mirate all'RNA a un'ampia gamma di indicazioni cliniche. A questo proposito, nei prossimi anni sarà un obiettivo fondamentale della ricerca quello di sviluppare approcci biotecnologici innovativi che ad oggi sono stati proposti solo in ambito pre-clinico. Gli scienziati che cercano di posizionare le molecole all'interno delle cellule hanno una serie di strumenti esistenti tra cui scegliere, ma la maggior parte soffre dello stesso inconveniente: mentre la molecola entra nella cellula, rimane intrappolata nell'endosoma. Se l'obiettivo è fornire terapie che interagiscano con il DNA della cellula, la rottura dell'endosoma è fondamentale. Tra le strategie di delivery, l'utilizzo di nanoparticelle è un campo di studio in



continua evoluzione grazie alla possibilità di strutturare particelle di derivazione polimerica o lipidica. Al fianco delle nanoparticelle, di largo interesse è la possibilità di produrre e coniugare i siRNA con anticorpi monoclonali in grado di riconoscere specifici recettori di superficie e dirigere l'acido nucleico al tessuto desiderato. Gli esosomi sono stati anche esplorati come alternativa alle nanoparticelle sintetiche e sono stati utilizzati con successo per fornire siRNA. Punto focale nella ricerca biotecnologica sarà la possibilità di utilizzare uno o più di questi sistemi di delivery per introdurre nella clinica sempre più farmaci a base di acidi nucleici.

I successi dei siRNA, insieme al potenziale di miRNA e mRNA, suggeriscono che stiamo assistendo all'alba delle terapie mirate all'RNA. È giunto il momento che la comunità si concentri sullo sviluppo di approcci di somministrazione clinicamente fattibili che portino questi farmaci in una gamma più ampia di tessuti per la cura di malattie complesse e multifattoriali. Se e quando le sfide di un delivery efficace ed efficiente saranno risolte, molti trattamenti innovativi per i pazienti saranno facilmente raggiungibili.

7. **Messa a punto di una filiera di produzione di acidi nucleici/vettori virali in condizioni GMP al fine di implementare lo sviluppo di una industria biotecnologica nazionale nel campo della terapia genica e a base di acidi nucleici.** La tecnologia preparativa dei vettori virali e degli altri strumenti di delivery degli acidi nucleici per la terapia genica costituisce un inevitabile limite, allo stato attuale, al loro utilizzo su scala industriale. Sotto questo punto di vista, l'industria biotecnologica dei farmaci ad acido nucleico ha un ritardo di qualche decade rispetto a quello dei farmaci biotecnologici prettamente proteici. Per esempio, le preparazioni basate sul packaging della particella virale sono per lo più realizzate con sistemi di espressione di transgeni transienti, che per quanto ideali per studi proof-of-concept o preclinici, sono difficilmente scalabili se non con un notevole dispendio economico. Sarà quindi importante implementare soluzioni biotecnologiche nanoscalate che consentano una produzione su larga scala di particelle virali, esosomi e/o nanoparticelle funzionalizzate, garantendone una caratterizzazione analitica all'altezza degli standard GMP, ad es. monitorando il livello di purezza, l'efficienza di funzionalizzazione/coniugazione/incorporazione di acido nucleico, le principali caratteristiche chimico-fisiche e la concentrazione finale. Una parte importante di questo lavoro risiederà anche nello studio e sviluppo delle formulazioni più adatte per garantire la corretta conservazione e il mantenimento dell'attività per questi prodotti.

Impatti

- Creazione di nuove piattaforme tecnologiche per la ottimizzazione dei correnti approcci terapeutici basati su acido nucleico e per la creazione di nuovi approcci di terapia genica e a base di acidi nucleici (DNA e RNA modificati).
- Cambiamento della prospettiva terapeutica, almeno per un sottoinsieme delle patologie umane, sostituendo una terapia di tipo cronico con una terapia a somministrazione unica e risolutiva della patologia.

Interconnessioni con altri Ambiti Tematici

Informatica e Intelligenza artificiale

Scienze dei materiali

Tecnologie di imaging su tessuti e su organismi

Tematiche oncologiche, malattie infettive

Tecnologie -omiche

Tecnologie farmaceutiche

5.1 Salute:

5.1.1 Temi generali

5.1.2 Tecnologie Farmaceutiche

5.1.4 Tecnologie per la salute (nanomateriali)

5.4 Informatica, industria e aerospazio



5.4.2 High Performing Computer, Big Data

5.4.5 Tecnologie quantistiche

Priorità di sistema

Riferite ad Horizon Europe Cluster 1 - Health

- 1.1 Staying healthy in a rapidly changing society; 1.3 Tackling diseases and reducing disease burden; 1.5 Unlocking the full potential of new tools, technologies and digital solutions for a healthy society; 1.6 Maintaining an innovative, sustainable and globally competitive health industry.

Key performance indicators

Si fa riferimento a quelli descritti nella sezione introduttiva del documento esteso.



1.4 Tecnologie per la salute

Analisi critica del contesto di riferimento per tutta la pipeline, dalla ricerca fondamentale all'applicazione

Il gruppo di lavoro incaricato di approfondire il tema tecnologie per la salute ha impostato l'analisi critica del contesto e la selezione delle articolazioni seguendo un approccio analitico che ha visto le seguenti fasi:

- raccolta di report scientifici e di mercato relativi alle dinamiche evolutive del settore;
- riflessione sui fabbisogni di ricerca e di innovazione del nostro sistema socio-sanitario nazionale partendo dall'analisi degli impatti attesi elencati nel workprogram di Horizon Europe;
- identificazione di tre macro ambiti di approfondimento su cui sviluppare una SWOT Analysis;
- convergenza su una tassonomia di ambiti tecnologici che il gruppo di lavoro ha considerato prioritari per lo sviluppo della ricerca nel nostro paese;
- identificazione di alcune azioni a livello di sistema che si ritiene possano contribuire al miglioramento della qualità della ricerca italiana;
- predisposizione di schede sintetiche per ciascuno degli ambiti individuati;
- identificazione di 2 programmi quadro strategici che si suggerisce vengano finanziati per tutto il periodo 2021-27 all'interno del PNR.

Principali scenari evolutivi nel campo della salute e ruolo atteso per le nuove tecnologie

L'analisi critica del contesto italiano rivela come la ricerca sulle tecnologie per la salute, sia essa di natura fondamentale, traslazione, clinica o sociale/sanitaria, mostri numerosi punti di forza ma anche aspetti che richiedono un intervento sistemico ed un investimento rilevante in termini di visione, progettazione e risorse. L'Italia dimostra di avere in questo ambito un alto potenziale in termini di sviluppo di competenze specialistiche, ad esempio bioingegneristiche, una capacità consolidata di tradurre idee e scoperte in produzione scientifica di eccellenza e un progressivo aumento di aziende spin off generate dai laboratori di ricerca. I settori industriali dell'industria farmaceutica e di quella biomedicale sono in forte crescita: l'Italia è il terzo paese europeo per valore della produzione e secondo per numero di addetti nelle industrie farmaceutiche. Rimane ancora però sottostimata la necessità di creare una categoria di ricercatori stabili, professionalizzati e competitivi nel contesto internazionale, che garantisca non solo continuità, ma sia anche nelle condizioni di esplorare ambiti particolarmente innovativi e ancora acerbi di ricerca. Inoltre, la ricerca nel campo delle tecnologie per la salute risulta spesso ostacolata da elementi sia culturali che strutturali quali:

- l'assenza di una visione strategica sulla ricerca nel lungo periodo;
- un basso livello di consapevolezza del valore che l'innovazione tecnologica derivante dalla ricerca può portare tramite il miglioramento della salute e del benessere dei cittadini in generale al sistema paese;
- la debolezza di una infrastruttura di ricerca che invece dovrebbe permettere di competere efficacemente per attrarre fondi a livello europeo e internazionale, di trasferire facilmente idee e scoperte al mondo clinico ed industriale e di strutturare collaborazioni e reti di ricerca tra attori competenti del sistema, quali università, centri di ricerca di valore nazionale, centri ospedalieri universitari, IRCCS e persino unità territoriali come le ASL, le RSA o medici di medicina generale;
- la presenza di ostacoli legislativi e burocratici alla realizzazione di ricerca d'avanguardia;
- un basso livello di investimento e di sviluppo della ricerca sociale, tassello necessario per valutare l'efficacia dell'introduzione di soluzioni innovative nella pratica clinica e comprenderne appieno i risvolti organizzativi e sociali, oltre che economici. Particolarmente carente è la ricerca svolta in questo ambito direttamente da personale dell'SSN.



Analisi critica del contesto della ricerca fondamentale in campo biomedico e biotecnologico: le principali conoscenze abilitanti per l'ideazione e lo sviluppo di nuove tecnologie per la salute.

La ricerca fondamentale in ambito biomedico e biotecnologico riveste un ruolo sempre più strategico per lo sviluppo di nuove cure e terapie, con importanti ricadute sulla società oltre che sulla competitività del Paese. Si tratta di ricerca tipicamente interdisciplinare che richiede massa critica di investimento e competenze specialistiche e che oggi in Italia dipende quasi esclusivamente dai finanziamenti pubblici. Questa ricerca necessita di politiche della ricerca capaci di stimolare, creare e consolidare collaborazioni strategiche tra centri universitari e tutti i centri di ricerca nazionali pubblici e privati, anche valicando i confini disciplinari.

Ricerca fondamentale nell'ambito delle tecnologie per la salute	
Punti di forza (S)	Punti di debolezza (W)
<ul style="list-style-type: none"> - Alto livello di qualità della ricerca nelle scienze della vita, biomedicina, bioingegneria, farmacologica, intelligenza artificiale e robotica in Italia: terzo paese europeo (settimo al mondo) per quantità negli ultimi 5 anni (fonte Scopus) e sesto paese europeo (decimo al mondo) per impatto (H-index) della produzione scientifica (fonte Scimago) - Alto numero di laureati in ingegneria biomedica, nuovi corsi di laurea in Ingegneria delle tecnologie per la salute e in medicina tecnologica; dal 2021, nuovo corso di dottorato su AI for Health & Life Science nell'ambito del Programma Nazionale Dottorati in AI - Alto numero di aziende spin-off in campo farmaceutico e biomedicale (oltre 22%, rapporto NETVAL 2018) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dipendenza dalle fonti di finanziamento pubblico e livello di finanziamento insufficiente - Mancanza di un piano strategico nazionale mirato per la Medicina e la Salute Sostenibile - Presenza sul territorio nazionale di poche aziende di tecnologie mediche e di aziende farmaceutiche di grandi dimensioni - Scarsa interazione con ricerca industriale - Mancanza nel paese di un sistema a supporto del trasferimento tecnologico
Opportunità (O)	Minacce (T)
<ul style="list-style-type: none"> - Massima priorità al finanziamento di investimenti a livello nazionale, europeo e internazionale su ricerca e innovazione nel campo delle tecnologie per la salute (SDG, Piani post Covid) - Investimenti europei su progetti FET-Flagship (Human Brain, Quantum Tech) con elevato impatto atteso sul settore Salute e Scienze dalla Vita nei prossimi anni. - Settori industriali Farmaceutico e Biomedicale in forte crescita, in particolare grazie al lancio di start-up: l'Italia è il terzo paese europeo per valore della produzione e secondo per numero di addetti nelle industrie farmaceutiche - Aumento di consapevolezza dei cittadini nel campo della salute e della prevenzione e progressivo aumento della digital literacy - Presenza di alcuni enti pubblici, importanti finanziatori e promotori di ricerca fondamentale 	<ul style="list-style-type: none"> - Creazione di baricentri industriali non italiani - Potenziale dispersione di conoscenze verso aziende non italiane.

Analisi critica del contesto della ricerca traslazionale: principali fattori abilitanti per la valorizzazione della ricerca in campo biomedico e biotecnologico ai fini dell'innovazione radicale e incrementale; la situazione della ricerca pre-clinica.

La ricerca traslazionale e pre-clinica in ambito biomedico e biotecnologico rappresenta un anello fondamentale per la traduzione di innovazioni e scoperte derivanti dalla ricerca fondamentale in applicazioni in pratica clinica. Si tratta di



ricerca che necessita sperimentazione animale e un buon raccordo e collaborazione sia con il mondo clinico che con quello industriale che potrà eventualmente portare ad un livello di sviluppo ulteriore le tecnologie validate in ricerca traslazionale.

Ricerca traslazionale nell'ambito delle tecnologie per la salute	
Punti di forza (S)	Punti di debolezza (W)
<ul style="list-style-type: none"> - Alto numero di aziende spin-off in campo farmaceutico e biomedicale (oltre 22%, rapporto NETVAL 2018) - Elevata qualità della ricerca pre-clinica italiana - Elevato livello di competenze sulle tecnologie digitali per la simulazione numerica dei fenomeni biologici e l'analisi dei dati - Livello di competenze allineato agli std europei nello sviluppo di sistemi innovativi di coltura in-vitro atti a complementare la sperimentazione animale 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficoltà nel reperire fondi e dipendenza da fondi pubblici - Poche opportunità di stabilizzazione dei ricercatori - Distanza tra ricerca pre-clinica e mondo clinico - Poca integrazione interdisciplinare - Limitata attività brevettuale dei risultati della ricerca pre-clinica - Elevata età media dei ricercatori - Assenza di infrastrutture GMP pubbliche
Opportunità (O)	Minacce (T)
<ul style="list-style-type: none"> - Potenziale sviluppo industriale dei risultati della ricerca pre-clinica - Potenziale creazione di nuovi posti di lavoro nel settore dell'industria medicale in relazione ai piani post COVID-19 - Introduzione in clinica di nuovi approcci terapeutici - Nuove metodiche per la ricerca pre-clinica 	<ul style="list-style-type: none"> - Legislazione italiana sulla sperimentazione animale molto restrittiva - Scarso successo delle richieste di finanziamento a livello europeo

Analisi critica del contesto della ricerca clinica: principali fattori abilitanti per la promozione e l'accelerazione della ricerca clinica e delle sperimentazioni avanzate sulla persona di nuove tecnologie nei contesti applicativi sociali e lavorativi.

La ricerca clinica in ambito biomedico e biotecnologico rappresenta il momento più critico di validazione dell'efficacia delle tecnologie per la salute e per il monitoraggio "real-world" dei loro impatti. La maggior parte delle tecnologie per la salute (incluse le App mediche) sono categorizzate come dispositivi medicali e come tale la loro immissione nei sistemi sanitari è regolamentata dalla recente Regolamento (UE) 2017/745⁷⁸, che definisce le condizioni per la messa in commercio dei dispositivi medici⁷⁹. La ricerca clinica richiede la presenza di una solida infrastruttura di ricerca per l'approvazione degli studi, il reclutamento dei pazienti, la conduzione degli stessi studi e l'analisi dei risultati. Essa richiede un forte senso di collaborazione tra centri sperimentatori e con l'industria produttrice di tecnologia, e una forte capacità di coordinamento di questi sforzi.

⁷⁸ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=OJ:L:2017:117:FULL&from=EN>.

⁷⁹ Tale direttiva evidenzia come non tutte le tecnologie per la salute siano soggette a ricerca clinica, e possono esser utilizzate da professionisti sanitari e/o pazienti se auto-certificate come sicure dai produttori. È questo il caso di una buona parte della diagnostica in-vitro, di numerosi dispositivi medici non impiantabili, così come apparecchiature per diagnostica o per robotica, che appartengono a classi di rischio basse.



Ricerca clinica nell'ambito delle tecnologie per la salute	
Punti di forza (S)	Punti di debolezza (W)
<ul style="list-style-type: none"> - Livello di ricerca clinica in ambito soprattutto farmaceutico equiparabile a quella di altri paesi europei⁸⁰ - Presenza di una rete di IRCCS, centri ospedalieri di eccellenza, per cui la ricerca è parte fondamentale della propria mission insieme alla cura - Presenza di reti tra IRCCS e altri centri ospedalieri (spesso universitari) per lo svolgimento di ricerca clinica⁸¹ - Presenza di un coordinamento nazionale dei comitati etici 	<ul style="list-style-type: none"> - Ricerca (anche clinica) spesso non vista come prioritaria e strategica per il management di ASL e ospedali - Tempi di risposta dei comitati etici lunghi e non compatibili con il ciclo di vita dei prodotti biomedicali - Disomogeneità nella composizione dei Comitati Etici e competenze tecnologiche non sempre presenti - Difficoltà nel reclutare pazienti per le sperimentazioni cliniche - Gestione frammentaria di registri⁸² e bio banche che riduce la capacità di produrre ricerca - Limitata diffusione di sistemi informativi per la gestione dei dati per la ricerca clinica e bassa interoperabilità degli stessi - Difficoltà nell'utilizzo del dato clinico a fini di ricerca legate alle limitazioni imposte dal regolamento sulla privacy (GDPR).
Opportunità (O)	Minacce (T)
<ul style="list-style-type: none"> - Progressiva spinta da parte dei regolatori europei a rafforzare il livello di sperimentazione necessaria per l'immissione di tecnologie per la salute nei sistemi sanitari - Sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici approvate dal Ministero della Salute (e non da AIFA)⁸³; questo potrebbe permettere una maggiore coerenza tra politiche sanitarie e scelte in ambito tecnologico - Presenza di registro delle App mediche e azione di valutazione da parte del Ministero della Salute - Sistema industriale italiano in ambito biomedicale dinamico⁸⁴ e presenza di reti di collaborazione strutturate tra Accademia/Centri di Ricerca/ Imprese - Sorveglianza post-vendita dei dispositivi medici richiesta dal Regolamento UE sui dispositivi medici 	<ul style="list-style-type: none"> - Forte concentrazione della sperimentazione e della produzione di tecnologie per la salute in altri paesi (Stati Uniti, Germania, Cina) - Contrazione delle risorse disponibili per il SSN e per la ricerca e relativa necessità di contingentare/posticipare studi clinici di valutazione di impatto -

⁸⁰ <https://aifa.gov.it/-/18-rapporto-nazionale-aifa-sulla-sperimentazione-clinica-dei-medicinali>.

⁸¹ http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=Ricerca%20sanitaria&menu=reti.

⁸² S Sommariva, M Cavazza, A Compagni, C Jommi I registri in sanità e la creazione di conoscenza: dai database alla produzione scientifica Politiche sanitarie 16 (3), 168-76.

⁸³ http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4309&area=dispositivi-medici&menu=sperimentazione.

⁸⁴ ARMENI P., COSTA F., FERRÈ F. I settori contigui alla sanità: struttura e performance delle imprese farmaceutiche, di dispositivi medici e delle farmacie in Italia, (2014) in "L'aziendalizzazione della sanità in Italia", Rapporto OASI 2014, EGEA, Milano.

⁸⁵ <http://www.distrettobiomedicale.it/dal-28-marzo-nasce-confindustria-dispositivi-medici/>.



Alcune debolezze del sistema della ricerca clinica potrebbero trovare una risposta grazie a due azioni di sistema a valenza nazionale: a) l'istituzione di una rete di centri di sperimentazione clinica riconosciuti; b) la rete di biobanche.

a) Rete nazionale di centri di sperimentazione clinica

Gli sponsor della ricerca clinica richiedono ai centri sperimentatori qualità nella gestione del dato, capacità di reclutamento nei tempi stabiliti, rispetto della GCP, flessibilità e velocità contrattuale, tempi certi per l'avvio degli studi. Oggi molte unità di sperimentazione clinica sono troppo piccole per garantire la numerosità del campione, non sono supportate da adeguati sistemi di gestione delle sperimentazioni cliniche, non sempre hanno le competenze legali per gestire con velocità i contratti degli sponsor e dipendono dai tempi dei comitati etici. La creazione di una rete nazionale di centri di sperimentazione clinica, anche eventualmente con specializzazioni, potrebbe ridurre il rischio che gli investimenti della ricerca clinica vengano dirottati in altri paesi europei meglio organizzati in questo ambito e rispondere ad una richiesta europea di creare dei network di centri di sperimentazione dedicati. È possibile pensare di capitalizzare sul lavoro già fatto di costituzione da parte del Ministero della Salute di reti per patologie (ad es. oncologica, cardiologica, neurologia) tra IRCCS e altri centri ospedalieri per la promozione di studi clinici.

a) L'aumento dei nodi nazionali della rete di biobanche italiane

L'utilità delle biobanche quali unità di servizio per la raccolta sistematica ed organizzata di campioni biologici di diversa natura e relativi dati associati è evidente e dimostrata⁸⁶. Le biobanche possono raccogliere campioni dati -omici (genomica, fenomica, esposomica, ecc.), di tessuti umani (biobanche disease-oriented e banche di popolazione), campioni biologici di interesse agroalimentare e ambientale (es. microrganismi di acqua e suolo, *seedbank* vegetali e animali) e anche dati clinici, quali immagini diagnostiche (imaging biobanks: TC, risonanza, immunoistochimica, imaging endoscopico e altre modalità di imaging diagnostico). Le biobanche continueranno ad essere uno stimolo importante per rafforzare la competitività e il prestigio dei programmi di ricerca svolti a livello nazionale solo se collegate in rete, con registri unici condivisi, caratterizzati da regole comuni per la gestione dei campioni biologici di natura umana, animale ed ambientale, secondo standard di qualità ben definiti per la raccolta, la manipolazione, e la distribuzione. In Italia esiste già BBMRI.it il nodo nazionale della Infrastruttura Europea BBMRI-ERIC (coordinata dall'Università di Milano Bicocca⁸⁷) inserita come landmark in ESFRI (ambito Health and Food), che però non ha ancora raggiunto una piena copertura nazionale e non riesce quindi a svolgere appieno il ruolo di integratore che si ritiene sia necessario. Una maggiore articolazione a livello paese della rete di biobanche, con l'individuazione di altri nodi nazionali con una organizzazione a matrice con ciascuna biobanca inserita in una rete regionale e e in una rete tematica (es. Biobanche oncologiche, Biobanche genetiche ecc) potrebbe essere quindi auspicabile affinché le biobanche in Italia possano promuovere la salute dell'uomo, la tutela dell'ambiente e la sostenibilità in campo agroalimentare sulla base dell'asse salute-agrosistemi-ambiente tipica del concetto di salute "one-health"⁸⁸. In tale contesto è quindi necessario che, così come già promosso da BBMRI e in accordo a quanto previsto dalla norma ISO-20387⁸⁹, le biobanche acquisiscano requisiti generali di competenza, controllo qualità e sistemi gestionali (incluso il *disaster recovery plan*) per garantire la conservazione e l'erogazione di materiali biologici e dati associati secondo livelli di qualità appropriati. Inoltre, nell'ottica di garantire la trasparenza sulla disponibilità dei materiali biologici, sarà bene promuovere la nascita di piattaforme, anche digitali, in grado di presentare la tipologia di campioni biologici presenti presso le varie biobanche così da renderne più semplice e rapida la loro ricerca e ottenimento.

Rilevanza rispetto alle transizioni ambientale, digitale, economica, energetica e sociale

Le Tecnologie per la Salute hanno una elevata rilevanza rispetto alle transizioni digitale, sociale, economica, mentre hanno un impatto indiretto sulle transizioni ambientale e energetica.

⁸⁶ Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, et al. Biobanking in health care: evolution and future directions. J Transl Med. 2019;17(1):172. Published 2019 May 22. doi:10.1186/s12967-019-1922-3.

⁸⁷ <https://www.unimib.it/ricerca/infrastrutture-ricerca/infrastrutture-europee-esfri/bbmri>.

⁸⁸ <https://cordis.europa.eu/project/id/773830/it>.

⁸⁹ <http://store.uni.com/catalogo/uni-iso-20387-2019>.



In particolare:

- rispetto alla transizione digitale, gli scenari di evoluzione della medicina, delle politiche e dei servizi sanitari e socio-sanitari a sostegno della salute e del benessere sociale e lavorativo sono fortemente basati sulle tecnologie digitali, sia come soluzioni dirette che come piattaforme abilitanti l'uso di una vasta gamma di tecnologie, come descritte nella presente scheda. La Salute può essere una leva fondamentale per accelerare la transizione digitale promuovendo l'uso di vari tipi di dispositivi in fasce diffuse della popolazione e stimolando una alfabetizzazione digitale che assume una rilevanza fondamentale in particolare quando il coinvolgimento è relativo a cittadini in età più avanzata. Si tratta infatti di soggetti tipicamente esposti a patologie croniche multiple e ad un decadimento fisiologico di prestazioni cognitive e motorie che richiedono soluzioni digitali altamente personalizzate, focalizzate su salute e sicurezza, ma poi utilizzabili per una vasta gamma di applicazioni;
- rispetto alla transizione sociale, le Tecnologie per la Salute sono molto rilevanti per la promozione di una società sempre più inclusiva. Le Tecnologie per la salute possono abilitare servizi sociali, sanitari e socio-sanitari sempre più accessibili a tutte le fasce della popolazione, grazie ad un elevato rapporto tra impatto sociale e costi associati (Affordable Health & Care). Tale obiettivo richiede in particolare una elevata focalizzazione sulla personalizzazione della progettazione e sviluppo di soluzioni fortemente centrate sulla singola persona, anche in termini di ausili per la vita indipendente, al fine di massimizzare la qualità della vita dei soggetti fragili, l'efficacia in termini di reinserimento sociale e lavorativo in seguito ad un trauma, la qualità dei servizi per la disabilità. Le Tecnologie per la salute possono contribuire a ridurre le fasce di popolazione a rischio di esclusione sociale, sia prevenendo infortuni e malattie dovute a vari fattori di rischio anche ambientali, sia garantendo le migliori soluzioni ad impatto sociale, anche in termini di percezione del paziente;
- rispetto alla transizione economica, il settore dei servizi per la salute rappresenta una componente molto rilevante del Prodotto Interno Lordo nazionale, destinata a crescere significativamente nel lungo periodo, anche in relazione alle caratteristiche demografiche della popolazione. La sfida della sostenibilità dei sistemi sanitari, senza radicali riduzioni dell'approccio universalistico distintivo del sistema sanitario italiano, richiede una stretta sinergia con il mondo della ricerca, dell'innovazione e con i comparti industriali di principale rilevanza. È fondamentale che il Paese investa in questo ambito con il duplice obiettivo di far crescere nel campo delle Tecnologie un ecosistema innovativo in cui operano in modo sinergico centri di ricerca, infrastrutture di ricerca avanzate e reti di sperimentazioni pre-cliniche e cliniche di alta qualità e di far nascere e attrarre sempre più sul suo territorio i principali attori industriali nei comparti farmaceutico, biomedicale e delle tecnologie abilitanti i nuovi scenari della Salute. In questo modo il settore della Salute in generale, e in particolare delle Tecnologie per la salute, può diventare sempre più una opportunità di sviluppo economico fortemente orientato ad una società inclusiva, sostenibile e competitiva a livello economico internazionale;
- rispetto alle transizioni ambientale e energetica, le Tecnologie per la salute e tutta la filiera dei comparti sanitari e industriali di riferimento per i servizi sociali, sanitari e socio-sanitari possono promuovere nuovi approcci che riducano l'impatto ambientale con approcci di economia circolare. Tali approcci non riguardano solo le tecnologie in senso stretto, che già richiedono significativi investimenti per consentire bassi impatti ambientali e energetici dei processi produttivi e delle soluzioni farmaceutiche e biomedicali da orientare al pieno recupero/smaltimento delle sostanze e della componentistica, ma anche le strutture sanitarie pubbliche e private, che devono ottimizzare i consumi energetici, gestire lo smaltimento di scarti organici e non organici in piena sicurezza, ma anche promuovere soluzioni innovative per la medicina di prevenzione e la sicurezza sul lavoro nei nuovi scenari delle industrie e dei servizi orientati all'economia circolare: i nuovi scenari lavorativi, compatibili con una green economy, devono essere analizzati per identificare tutte le nuove tipologie di rischio per i lavoratori, le loro famiglie e per gli utilizzatori dei prodotti, al fine di identificare le soluzioni che coniughino nel modo più efficace un basso impatto ambientale, un basso consumo energetico, con l'ottimizzazione della qualità delle cure e degli stili di vita, anche nutrizionali. Le soluzioni per vincere tale sfida possono essere significativamente rilevanti anche per vari altri settori e contribuire ad una diffusione di buone pratiche per l'accelerazione delle transizioni ambientale e energetica.



Obiettivi 2021 – 2027: le grandi sfide per la ricerca e l'innovazione nell'ambito delle tecnologie per la salute

L'obiettivo prioritario del PNR in ambito tecnologie per la salute è quello di investire nello sviluppo e nella validazione di tecnologie che permettano di affrontare le sfide della medicina e della sanità moderne. In particolare, è necessario combinare innovatività e miglioramento delle cure alla persona con la sostenibilità dei sistemi sanitari e con una visione sempre più olistica della salute umana nelle sue interconnessioni con la società globalizzata, il mondo animale e l'ambiente. In questo risulta prioritario:

- a. sviluppare e promuovere l'approccio "one health";
- b. dare risposte efficaci al crescente peso delle patologie croniche e delle disabilità, garantendo assistenza ma anche autonomia alla persona a domicilio;
- c. promuovere programmi di prevenzione, sicurezza e di sanità pubblica estensivi;
- d. sviluppare soluzioni di medicina di precisione e personalizzata, opportunamente calibrate anche per uno sviluppo sempre più bilanciato della medicina di genere;
- e. garantire una sempre maggiore equità di accesso ai servizi del SSN grazie alla diffusione di tecnologie per la salute il cui costo sia sostenibile e in grado di promuovere inclusione.

Con questi traguardi in mente e con l'ulteriore obiettivo di sostenere la crescita in Italia di un sistema di imprese innovative in ambito salute, è possibile identificare, per ciascuna delle articolazioni individuate per il PNR 2021-27, gli obiettivi specifici e due interventi programmatici che il sistema della ricerca italiana dovrà implementare.

In ambito di ricerca di base, cioè per tecnologie a basso Technology Readiness Level (TRL), è **necessario finanziare e promuovere attività di ricerca che garantiscano a mondi disciplinari diversi di incontrarsi per fare fronte comune nel risolvere problemi di salute**. Si tratta nello specifico delle articolazioni da 9 a 11 descritte in questo programma che affrontano le nanotecnologie, la bioinformatica e biologia sintetica, i sistemi bio-ibridi per la ricerca biotecnologica e la medicina di precisione e personalizzata.

Nel caso invece di **ambiti di innovazione a TRL più elevati**, obiettivo del PNR 2021-27 sarà quello di **supportare progetti** che consentano: i) una **validazione rigorosa tramite ricerca clinica e una ampia applicazione di tecnologie mature all'interno delle organizzazioni sanitarie** al fine di estrarne i massimi benefici e diffondere una cultura "tecnologica" tra gli operatori sanitari; ii) **lo sviluppo di nuove soluzioni applicative per i diversi e sempre nuovi problemi che emergono nella pratica clinica e nella erogazione dei servizi sanitari**, come in particolare evidenziato dall'attuale situazione pandemica. Si tratta nello specifico delle articolazioni da 1 a 8 del presente programma di lavoro che affrontano: le applicazioni della Digital Health, l'utilizzo dell'intelligenza artificiale e dei sistemi di realtà virtuale e aumentata, la robotica, le tecnologie Organ-on-chip e Lab-on-chip, i dispositivi medici impiantabili, gli organi artificiali e le tecnologie della fisica medica.

Trasversalmente si pone in evidenza, nell'articolazione 12, la necessità di finanziare: i) progetti innovativi di valutazione delle tecnologie nei loro impatti sociali, economici, etici e psico-fisici; ii) **progetti** per meglio comprendere i meccanismi di innovazione e di impresa a sostegno dello sviluppo e dell'applicazione delle tecnologie alla salute, questo al fine anche di attrarre e promuovere imprese innovative operanti in questo ambito.

Le articolazioni proposte sono sinergiche con i programmi e gli obiettivi espressi da alcuni Ministeri.

In particolare la centralità dell'approccio "One Health" promossa dal **Ministero della Salute** è pienamente coerente con il Programma Quadro Strategico "One-Health" Impact Evaluation che viene proposto da questo tavolo così come è analoga l'enfasi sull'importanza strategica del miglioramento della qualità della ricerca traslazionale e clinica e del potenziamento del trasferimento tecnologico che sottende le diverse articolazioni della ricerca e le azioni a valenza nazionale. Quanto di interesse per il **Ministero dell'Interno** (Monitoraggio dei parametri vitali del soccorritore impegnato in attività di soccorso) è ampiamente coperto dall'articolazione 1 focalizzata su tecnologie indossabili e senzienti (smart) di tipo digitale e sensoristico per il monitoraggio dei parametri fisiologici e ambientali di rischio. Le articolazioni 1, 3 e 4 sono invece funzionali agli obiettivi di localizzazione e l'assistenza agli operatori di VVFF (guida alla navigazione in ambienti ad alto rischio, alert di condizione di esposizione a rischi specifici, assistenza motoria e cognitiva per esecuzione di operazioni su cittadini infortunati durante il salvataggio anche con collegamento diretto a



distanza con operatori sanitari per salvare vite, ecc.). Nel caso delle indicazioni provenienti dal **Ministero della Difesa**, relative al tema della riabilitazione, della protesica e del reinserimento sociale e lavorativo dei veterani, le articolazioni sinergiche sono quelle relative alla realtà virtuale (3) robotica (4) e dispositivi medicali (7) dove la ricerca è volta alla tutela di soggetti vittime di infortuni e malattie professionali sul lavoro in senso ampio, anche per uso duale.

I PROGRAMMI QUADRO STRATEGICI 2021-27

Per raggiungere pienamente gli obiettivi descritti in precedenza, in aggiunta al già previsto inserimento delle varie articolazioni nelle misure ordinarie di attuazione del PNR 2021-27 (PRIN, FIRB, FISR, ecc.), viene proposta l'attivazione di due **PROGRAMMI QUADRO STRATEGICI (PQS)** estesi all'intera durata del PNR 2021-27, condivisi dagli altri gruppi del Tavolo Salute e anche da vari altri tavoli\gruppi di lavoro, e focalizzati su due ambiti complementari di ricerca che trovano forte sinergia con le linee di finanziamento di Horizon Europe e che potrebbero essere elemento distintivo del prossimo PNR. In entrambi i casi si auspicano anche significativi allineamenti e sinergie di finanziamento tra i diversi ministeri che promuovono programmi di ricerca e innovazione nel campo della Salute (MUR, Ministero della Salute, MISE, MID ecc.) e con le Regioni al fine di rendere sempre più coerenti gli investimenti su ricerca e innovazione nel settore delle Tecnologie per la Salute e per incentivare la collaborazione fra soggetti pubblici ed imprese nel nostro Paese.

In dettaglio, i due **PROGRAMMI QUADRO STRATEGICI (PQS) 2021-27** proposti dal tavolo Tecnologie per la salute sono i seguenti:

HealthTech for Society 5.0

Obiettivo strategico generale di tale Programma Quadro è quello di accelerare l'evoluzione verso una **Società 5.0 sempre più in salute e inclusiva** grazie allo sviluppo, valorizzazione e diffusione delle Tecnologie Abilitanti per **tre principali pilastri di sviluppo sociale**:

- la medicina di precisione, preventiva, personalizzata e partecipativa (4P Medicine), sempre più evidence-based decentralizzata e distribuita sul territorio,
- la prevenzione dagli infortuni sul lavoro, la riabilitazione e il reinserimento sociale e lavorativo per una vita indipendente e di alta qualità (**Inclusive Society**),
- l'accessibilità dei servizi sanitari e socio-sanitari a tutta la popolazione anche mediante soluzioni tecnologiche ad alto rapporto qualità/costo (**Affordable Health & Care**).

Per il perseguimento di tale obiettivo strategico, nell'ambito di tale PQS sono previsti il finanziamento di una azione di coordinamento e sviluppo del programma a livello nazionale e una varietà di misure attuative a livello nazionale e, possibilmente anche regionale, focalizzate su obiettivi specifici associati alle diverse articolazioni del presente programma e periodicamente aggiornati nell'ambito dell'azione di coordinamento. La proposta di questo programma è condivisa con i Tavoli dell'ambito Salute e con Intelligenza artificiale, Transizione Digitale, Cybersecurity, Tecnologie quantistiche.

"One-Health" Impact Evaluation

Obiettivo del programma quadro è quello di sviluppare **approcci e metodologie** (semplici, accurate e standardizzate) **di valutazione di impatto** delle tecnologie per la salute che abbraccino una prospettiva centrata sulla persona ("human-centered") piuttosto che sulla tecnologia stessa e che considerino l'interazione tra tecnologia, persone, luoghi di vita e ambiente in modo olistico secondo l'**approccio "one-health"**. Il programma quadro dovrebbe valorizzare la capacità di ricercatori di discipline diverse di creare sinergie nello studio delle tecnologie e promuovere il coinvolgimento degli utenti, siano questi professionisti della salute, cittadini, nel disegno e svolgimento dei progetti di ricerca stessi. La proposta di questo programma è condivisa con i Tavoli dell'ambito Salute e con Trasformazioni Sociali e Società dell'Inclusione e Cambiamento Climatico.



I KPI per misurare il raggiungimento degli obiettivi del PNR 2021-27

Il raggiungimento degli obiettivi di ricerca descritti nelle 12 articolazioni possono essere misurati attraverso indicatori di risultato e di esito. La scelta è stata quella di identificare set di indicatori differenti a seconda del grado di TRL, come riportato a titolo di esempio nella tabella che segue:

Tipologia di intervento	Indicatori di risultato	Indicatori di esiti
Articolazioni a TRL elevato (1-7)	<p>Indicatori bibliometrici (pubblicazioni scientifiche di qualità, citazioni, impact factor)</p> <p>Indicatori di trasferimento tecnologico (brevetti italiani/internazionali; spin off e start up)</p> <p>Indicatori di progetto (num di sperimentazioni cliniche multicentriche attivate; % sperimentazioni cliniche concluse nei tempi stabiliti e con i target di arruolamento di pazienti soddisfatti)</p>	<p>Sul versante salute: misure di patient-reported outcome (PROMs) e di patient-reported experience (PREMs) raccolti sui percorsi clinici e sanitari impattati</p> <p>Sul versante ricerca (leadership internazionale): num progetti EU e sperimentazioni cliniche di respiro internazionale guidati da UO italiane</p> <p>Sul versante industria: dimensioni del settore biomedicale e farmaceutico in Italia (num imprese, fatturato e addetti impiegati)</p>
Articolazione a TRL basso (8-11)	<p>Indicatori bibliometrici (pubblicazioni scientifiche di qualità, citazioni, impact factor)</p>	<p>Indicatori di trasferimento tecnologico (brevetti italiani/internazionali; spin off e start up)</p> <p>Sul versante ricerca (leadership internazionale): num progetti EU o di respiro internazionale guidati da UO italiane</p>
Articolazione 12	<p>Indicatori bibliometrici (pubblicazioni scientifiche di qualità, citazioni, impact factor)</p> <p>Num report di valutazione di tecnologie, procedure e servizi a queste associate</p> <p>Indicatori di public engagement (disseminazione scientifica, informazione/formazione, tavoli di confronto con stakeholders del settore biomedicale e farmaceutico, con il mondo clinico, dei decisori pubblici e delle associazioni di pazienti)</p>	<p>Sul versante salute: diffusione di misure di patient-reported outcome (PROMs) e di patient-reported experience (PREMs), di misure di equità d'accesso e di indicatori di benessere psico fisico; inserimento di nuove tecnologie nei Livelli essenziali di assistenza (LEA) e nei Livelli integrativi di assistenza (LIA) e adozione all'interno di linee guida/protocolli.</p> <p>Sul versante industria: dimensioni del settore biomedicale e farmaceutico in Italia (num imprese, fatturato e addetti impiegati)</p>



AMBITI DI APPROFONDIMENTO A MAGGIORE FOCALIZZAZIONE SULL'INNOVAZIONE (TRL di partenza > 3)

Articolazione 1. Digital health: telemedicina, tecnologie digitali e sensoristica per la medicina preventiva, partecipativa e personalizzata e per l'innovazione dei servizi sanitari e dell'ingegneria clinica TRL > 4

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad una profonda evoluzione della ricerca e delle applicazioni dell'ICT in sanità: dall'iniziale focus sulla dematerializzazione dei processi amministrativi si è passati alla cartella clinica elettronica e alla gestione integrata degli applicativi clinici (laboratorio, imaging ecc). L'ICT è riuscito a cambiare i tradizionali punti di contatto tra il cittadino e il sistema socio sanitario modificando le modalità di accesso ai servizi stessi (es. CUP on line e web application dedicate). Abbiamo inoltre assistito a come l'ICT sia riuscito a modificare il modo di lavorare di medici e operatori sanitari (e di conseguenza a "creare" nuovi servizi) grazie a strumenti di telemedicina e/o piattaforme di condivisione multimediali di dati e immagini. Questo mondo, noto come e-health & mobile-health (m-health), è ad elevato livello di TRL e necessita principalmente di studi applicativi, nuovi modelli anche digitali di formazione e informazione e valutazioni di impatto e innovazioni di sistema. In questo contesto diventa centrale lo sviluppo di modelli di valutazione di impatto della Sanità Digitale come compiutamente descritto nell'articolazione 12 così come la sempre maggior standardizzazione dei flussi informativi e l'interoperabilità dei sistemi informativi esistenti.

La ricerca in ambito tecnologico è ancora necessaria per passare dal concetto di e-Health al Digital Health. L'Organizzazione Mondiale della Sanità la definisce come: "a field of knowledge and practice associated with any aspect of adopting digital technologies to improve health from inception to operation"⁹⁰. In questa accezione quattro componenti si aggiungono alla parte più "tradizionale" di m-health: il mondo dei big data analytics (trattato nell'articolazione 2); il mondo della realtà virtuale e aumentata (trattato nell'articolazione 3); il mondo dell'IoT applicato alla sanità – meglio conosciuto come Internet of Medical Things: una infrastruttura connessa di device medicali che "comunicano" con smartphone o tablet e trasmettono dati, segnali, immagini utili alle attività di diagnosi o di follow up in automatico o con l'intervento del paziente e il più piccolo ma promettente mondo degli Smart Devices, intesi come quei prodotti dotati di intelligenza propria anche se non necessariamente connessi. Si tratta, ad esempio, di sistemi di somministrazione di insulina di nuova generazione, sensori indossabili che riescono a riconoscere l'inizio di un attacco di asma, trapani che guidano l'azione degli ortopedici fornendo feedback in tempo reale su resistenza e densità dell'osso ecc.

Articolazione 1a: Telemedicina: utilizzo delle tecnologie ICT per l'innovazione dei servizi sanitari decentralizzati e distribuiti sul territorio.

In questo ambito si auspicano i seguenti ambiti prioritari di ricerca:

1. Applicazione della telemedicina per il potenziamento della sanità territoriale, per la gestione del malato cronico, per la salute mentale, per le attività di consulto tra specialisti e per i percorsi di riabilitazione.
2. Applicazione della telemedicina nei trial clinici farmacologici (si veda articolazione 8 Tecnologie Farmaceutiche e Farmacologiche) e utilizzo di tecnologie digitali per la raccolta dati;
3. Sviluppo di Apps per raccogliere, trasmettere e conservare dati, segnali e informazioni sui pazienti, sui loro stili di vita, sulla loro compliance ai trattamenti e ai piani assistenziali integrati
4. Utilizzo delle tecnologie digitali per lo sviluppo di programmi di formazione rivolti agli operatori (sanitari/socio sanitari/tecnici), allo scopo di accompagnare l'introduzione e utilizzo di nuove tecnologie e/o nuove procedure cliniche e creare community di open innovation e knowledge management a supporto dell'innovazione incrementale;

⁹⁰ <https://extranet.who.int/dataform/upload/surveys/183439/files/Draft%20Global%20Strategy%20on%20Digital%20Health.pdf>



5. Utilizzo delle tecnologie digitali per lo sviluppo di nuovi modelli di informazione, educazione sanitaria e coinvolgimento di cittadini e pazienti in partnership con le associazioni che li rappresentano.

Articolazione 1b: Smart & Wearable Medical Devices: sensoristica avanzata per dispositivi medici abilitanti la medicina preventiva, partecipativa e personalizzata e per l'ingegneria clinica

In questo ambito si auspicano i seguenti ambiti prioritari di ricerca:

1. Sistemi indossabili, anche micro-dispositivi basati su smart materials (ad es. piezoelettrici, piezoresistivi), per il monitoraggio di parametri vitali di base e di ulteriori parametri fisiologici, di fattori di rischio comportamentali e ambientali;
2. Dispositivi medici dotati di sensori avanzati e tecnologie di comunicazione per il monitoraggio dello stato del paziente, dell'uso, delle prestazioni e dell'efficacia dei dispositivi medici stessi, anche attraverso metodologie matematiche e statistiche real time embedded nel sistema sensoristico;
3. Sviluppo di metodologie matematiche e statistiche real time per problemi inversi complessi connessi alla raccolta e combinazione di dati spesso eterogenei;

Impatto atteso

L'attività di ricerca che verrà sviluppata in questo ambito avrà impatto sui seguenti aspetti:

- Mantenimento di stili di vita salutari e maggiore adesione agli screening di prevenzione, grazie ad una accresciuta capacità di raggiungere i cittadini con modelli di comunicazione più efficaci e capillari (EU1);
- Miglioramento della qualità della salute pubblica e rafforzamento di un settore industriale innovativo grazie ad una migliorata capacità di introduzione dell'innovazione tra gli operatori e un modello di accompagnamento/formazione/innovazione più capillare ed efficace (EU4 e EU6);
- Sviluppo del potenziale dei nuovi strumenti di digital health al fine del miglioramento delle cure e della riduzione dell'impatto delle malattie su cittadini e sul SSN (EU5).

Articolazione 2. Intelligenza artificiale per la diagnostica di precisione, le terapie personalizzate e per l'innovazione organizzativa e gestionale dei processi sanitari

Nel corso dei prossimi anni, gli algoritmi di intelligenza artificiale (AI), grazie alla loro capacità di analizzare elevati volumi di dati, inclusi quelli sanitari e quelli derivanti dalle applicazioni delle scienze omiche e della system biology, giocheranno un ruolo cruciale per contribuire al progresso tecnologico del sistema sanitario. Infatti, si ritiene che molte procedure di assistenza medica, quali, ad esempio, quelle dedicate all'analisi delle immagini radiografiche, lettura dei vetrini di anatomia patologica, studio delle lesioni cutanee, immagini endoscopiche, tracciati elettrocardiografici, misurazione di parametri vitali, etc., potranno trarre beneficio dall'applicazione di tali algoritmi tecnologicamente avanzati. Particolare interesse sarà rivolto alla capacità dell'AI di contribuire all'interpretazione dei "dati omici", soprattutto quelli ottenuti dalle indagini genomiche (NGS per genomica, MS per lipidomica, proteomica, ecc.), per favorire sempre più lo sviluppo dei protocolli di medicina personalizzata a beneficio, soprattutto, dei pazienti affetti da malattie rare. Per sfruttare in modo sinergico dati di diversa origine, per esempio provenienti da analisi omiche o di imaging, saranno fondamentali modelli matematici e statistici che combinino metodi di analisi di immagini, simulazioni numeriche e controllo dell'attendibilità. Altro settore che trarrà particolare vantaggio dalle tecnologie di AI (soprattutto grazie agli algoritmi di deep & joint machine learning) sarà quello relativo al digital imaging e alla radiomica, che è un campo di studio basato sull'estrazione di biomarcatori di immagine non invasivi a partire dalle immagini digitali ottenute da vetrini diagnostici dell'anatomia patologica e con le avanzate tecnologie di imaging diagnostico oggi disponibili quali, ad esempio, la Tomografia computerizzata (CT) "dual source", la tomografia a emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica (MRI) ad alto campo.

In tali contesti, le tecnologie di AI, insieme allo sviluppo di metodi matematico-statistici di simulazione numerica, potranno contribuire anche all'integrazione dei dati a livello multimodale, così da fornire nuove tecnologie assistenziali per migliorare la diagnosi, la classificazione clinica (in termini prognostici e di valutazione di risposta al



trattamento mediante marcatori non invasivi) e la pianificazione degli interventi chirurgici. Ad esempio, le tecnologie di AI potranno essere utilizzate per la revisione ed integrazione su base computazionale di informazioni cliniche e dati di ricerca preclinica e clinica finalizzate a identificare nuovi strumenti/criteri in grado di formulare diagnosi in fase iniziale di malattie progressive, quali ad esempio le patologie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, ecc.) con l'obiettivo di aumentare l'efficacia di trattamenti farmacologici e conseguente riduzione considerevoli delle disabilità dovute a diagnosi tardive.

Infine, è bene considerare che altro campo di impiego potrà essere quello dell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari per fornire punteggi di priorità, dimensionamento flessibile delle strutture, monitoraggio degli eventi sentinella, nonché per assistere gli operatori sanitari nella messa a punto dei sistemi di supporto per la telemedicina e la decentralizzazione delle cure.

L'utilizzo delle tecnologie AI, se ben indirizzato e governato con approcci rule-based ad elevata sicurezza, trasparenza e spiegabilità (explainable AI), potrà consentire di migliorare sia la qualità e l'efficacia delle cure sia la qualità della vita lavorativa per i medici e gli operatori sanitari, riducendo le *malpractice* dovute alla medicina difensiva e i rischi associati ai carichi di lavoro eccessivi (burn-out).

In quest'ottica si auspicano i seguenti ambiti prioritari di ricerca:

1. Sviluppo di cartelle cliniche integrate per la gestione dei dati "omici"
2. AI a supporto dei processi clinici (diagnosi sempre più precoci), cura e trattamento (sempre più adattativi e personalizzati)
3. AI applicata all'Imaging e alla radiomica per l'estrazione di informazioni cliniche predittive
4. Strumenti matematico statistici, di Big Data analytics e Machine Learning, e di High Performance Computing per l'analisi e la gestione di dati clinici e dei dati omici orientati allo sviluppo della medicina "in silico", anche quale fattore chiave di accelerazione dell'innovazione nei comparti farmaceutico e medicale
5. Strumenti digitali per il supporto alle decisioni cliniche (DSS) e alla predizione degli outcome
6. Algoritmi di AI a supporto dell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari (score di priorità, dimensionamento flessibile delle strutture, monitoraggio eventi sentinella, supporto ad operatori distribuiti sul territorio per la telemedicina e la decentralizzazione delle cure)
7. Sviluppo e certificazione di terapie digitali

Impatto atteso

Le attività di ricerca sviluppate in seno alla presente articolazione potranno impattare sui seguenti aspetti:

- EU₃ Affrontare le malattie e contenere il loro impatto sulla società grazie ad una più approfondita conoscenza e alla diagnosi precoce delle patologie utilizzando strumenti tecnologici innovativi; identificare gruppi omogenei di pazienti dal punto di vista clinico e genomico per studi personalizzati;
- EU₄ Consentire l'accesso alle tecnologie innovative per la salute mediante soluzioni centrate sulle necessità dei cittadini per mantenere la popolazione in salute;
- EU₅ Rendere disponibili a pieno le soluzioni digitali offerte dalle tecnologie per la salute e migliorare il benessere della società civile.

Articolazione 3. Sistemi di realtà virtuale e aumentata per la simulazione di procedure cliniche, la gestione di strumentazione biomedica e l'interfacciamento con dispositivi medici.

Le tecnologie di realtà virtuale e aumentata sono uno strumento fondamentale per ottimizzare l'interfacciamento degli utenti finali, sia personale medico-sanitario sia pazienti, con dispositivi medici avanzati. Le soluzioni devono essere basate sull'integrazione di dispositivi indossabili e di monitoraggio di parametri ambientali, di sistemi di simulazione grafica avanzata, di strumenti di elaborazione per la fusione e l'interpretazione di dati multimodali per la



modellazione biomeccanica e fisiologica umana e per la restituzione di feedback sensoriali/aptici dall'ambiente virtuale.

Gli ambienti virtuali possono consentire di rendere più adattativo e flessibile l'impiego dei dispositivi medici in diversi ambiti applicativi e di predisporre gli scenari d'uso più appropriati. Ad esempio, per la medicina riabilitativa possono rappresentare soluzioni che consentono la somministrazione di terapie innovative, che prevedano anche un coinvolgimento motorio e cognitivo integrato (e.g. serious games). La realtà virtuale può essere inoltre lo strumento di base per la simulazione di procedure cliniche e percorsi terapeutici (si veda il caso di disturbi dell'ansia ed obesità o trattamenti oncologici), anche a fini formativi del personale medico-sanitario e di pre-valutazione di efficacia per dispositivi medici innovativi.

La realtà aumentata può consentire un significativo aumento dei livelli di efficacia e sicurezza nell'esecuzione di un'ampia varietà di procedure cliniche grazie alla possibilità di guidare in tempo reale l'attività del personale medico-sanitario, evidenziando riferimenti spaziali, logici e temporali significativi per le azioni corrette da eseguire, suggerendo le modalità più efficaci e sicure e segnalando in tempo utile possibili fattori di rischio da considerare durante l'esecuzione della procedura stessa, sia da parte degli operatori sanitari coinvolti che delle eventuali ulteriori tecnologie utilizzate.

In quest'ottica si ritengono prioritari i seguenti ambiti di ricerca:

1. Interfacce avanzate basate su tecnologie di realtà virtuale e aumentata per dispositivi medici e per la gestione di strumentazione biomedica in grado di integrare in tempo reale informazioni anatomiche e fisiologiche del singolo utente/paziente e di fornire un ritorno sensoriale, anche di tipo aptico;
2. Sistemi innovativi di simulazione avanzata di procedure cliniche per la formazione del personale sanitario sia nel percorso formativo di base (studenti, specializzandi, dottorandi, ecc.) sia nella formazione continua mirata all'utilizzo appropriato e sicuro di nuove tecnologie o procedure cliniche innovative (ad es. chirurgia minimamente invasiva, ecc.);
3. Strumenti di realtà virtuale e aumentata per simulazioni dell'esperienza del paziente, per studi pre-procedurali, per il counselling pre- e intra-procedurale.

Impatto atteso

- Maggiore personalizzazione delle procedure chirurgiche, riabilitative e di radiologia interventistica; incremento di efficacia e riduzione del numero di eventi avversi in procedure ad alto rischio (neurochirurgia, chirurgia spinale, ecc.) e miglioramento del livello di soddisfazione e dell'esperienza complessiva dei pazienti sottoposti a terapie personalizzate, immersive e partecipative ad alta interattività (EU₄)
- Significativa accelerazione dell'adozione di dispositivi medici avanzati per procedure cliniche esistenti e innovative (EU₅)
- Valorizzazione dei risultati delle ricerche per lo sviluppo di centri di simulazione per la formazione continua del personale medico-sanitario, degli studenti, specializzandi e dottorandi di medicina, di professioni sanitarie, di ingegneria biomedica e di altri percorsi correlati al settore delle Tecnologie per la Salute (EU₆)

Articolazione 4. Robotica per la salute e sicurezza 4.0

La robotica sta abilitando una serie di rilevanti applicazioni con una crescente diffusione in ambito sanitario, per lo sviluppo di dispositivi medici e l'automazione dei processi. La crescente necessità di una medicina preventiva, personalizzata e partecipativa, basata sull'accesso ai servizi sanitari e sociosanitari sul territorio e a domicilio, e al contempo sostenibile, rende la robotica una tecnologia per la salute particolarmente interessante nel contesto del SSN.

Le principali applicazioni della robotica spaziano dall'ambito chirurgico mini-invasivo (ad es. robot tele-operati con accessi multiple/single-port o da orifizi naturali) e della radiologia interventistica, al supporto a procedure di natura riabilitativa (ad es. sistemi indossabili) fino al supporto nell'erogazione di servizi sanitari (ad es. chatbots & softbots per telecomunicazione e sorveglianza, logistica del paziente in ambito ospedaliero). Inoltre, i robot sono impiegati



nella gestione di alcuni processi ad alto rischio per l'operatore quali nell'ambito della farmacia ospedaliera, nella sanificazione ed igienizzazioni di ambienti di cura, nella sorveglianza di pazienti in aree ad alto rischio di contagio (si vedano in particolari le recenti applicazioni per la pandemia covid-19).

Inoltre, sono in via di sviluppo soluzioni robotiche per una prevenzione attiva sui luoghi di lavoro, mediante il monitoraggio continuo dei fattori e situazioni di rischio, l'assistenza in compiti motori per la riduzione dei carichi fisici, lo stimolo al benessere lavorativo e anche, in caso di infortuni e/o malattie professionali, il supporto al reinserimento sociale e lavorativo. Tali sistemi robotici bio-cooperativi (Bio-Cobots), basati sul monitoraggio di parametri fisiologici della componente umana e di fattori ambientali, potranno consentire l'allocazione ottimale dei ruoli tra componente umana e tecnologica, fondamentale anche per aumentare il livello di accettabilità e fiducia in tali tecnologie.

Merita menzionare come il Paese possa beneficiare direttamente della presenza sul territorio di centri di ricerca di alto rilievo nel campo della robotica biomedica, anche di enti come l'INAIL, che sulle tecnologie per il reinserimento sociale e lavorativo e per la prevenzione e sicurezza sul lavoro supporta le ricerche più rilevanti in questo settore, in stretta collaborazione con reti di eccellenza nazionali e internazionali.

In quest'ottica si identificano come ambiti prioritari di ricerca:

1. Sistemi meccatronici e robotici avanzati con crescente grado di autonomia, attivamente deformabili (soft robotics), multi-tasking e bio-cooperativi a supporto dell'innovazione dei processi clinici (chirurgia, riabilitazione, radioterapia, radiologia interventistica, anatomia patologica, ecc.)
2. Sistemi robotici a supporto dell'erogazione dei servizi sanitari (tele-comunicazione, sorveglianza, igiene e sanificazione, logistica a supporto delle farmacie ospedaliere, degli esami diagnostici, delle sale operatorie e della gestione dei pazienti in regime di ricovero, servizi speciali per le terapie intensive e per le zone dedicate alla gestione di pazienti con patologie infettive/virali ad alto rischio);
3. Sistemi robotici a supporto della vita autonoma (ausili tecnologici, protesi) in contesti sociali e lavorativi e a sostegno della popolazione con decadimento motorio e/o cognitivo correlato all'età, a infortuni, a patologie congenite e/o (neuro-)degenerative;
4. Sistemi robotici per la salute, la sicurezza e il benessere lavorativo, con particolare focalizzazione su sistemi bio-cooperativi per la prevenzione e la riduzione dei rischi di infortuni e malattie professionali.

Impatto atteso

- Riduzione del rischio di malattie professionali e infortuni sul lavoro, con particolare riferimento alle principali patologie professionali, tipicamente di natura muscolo-scheletrica (EU₂);
- Miglioramento degli esiti di cura e del recupero di funzionalità tramite lo sviluppo ed ottimizzazione di procedure cliniche (chirurgia minimamente invasiva e procedure interventistiche) e riabilitative innovative (a domicilio e in strutture ambulatoriali e/o residenziali); descrizione e definizione più accurata del quadro clinico (EU₃);
- Miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza dei servizi sanitari erogati, anche in situazioni di alto rischio per l'operatore, grazie alla garanzia di continuità assistenziale, di monitoraggio e sorveglianza attiva e di flussi comunicativi continui tra operatore e paziente (EU₄).

Articolazione 5. Organ-on-Chip per la modellistica sperimentale di sistemi biologici e per la realizzazione di omologhi tissutali nativi per la ricerca pre-clinica

Negli ultimi anni il progresso della ricerca biomedica ha permesso di mettere a punto sistemi in vitro di coltura di diversi tipi di cellule comunicanti tra loro, disposti su supporti 3D e perfusi mediante sistemi microfluidici in condizioni controllate. L'obiettivo delle ricerche in questo settore è quello di riprodurre in vitro fenomeni specifici coinvolti nelle funzioni di organi e tessuti. Questi sistemi oggi rappresentano nuovi strumenti per studiare il meccanismo di azione di farmaci, analizzare un gran numero di composti per identificare e selezionare nuovi farmaci e ridurre alcune tipologie di esperimenti oggi realizzabili solo con la sperimentazione animale. Per poter effettivamente



ottenere questi risultati è necessario continuare a migliorare questi sistemi che ormai si identificano con il nome di Organ-on-Chip. Inoltre, questi sistemi possono diventare molto importanti in clinica, per studiare i meccanismi fisiopatologici e la risposta ai farmaci del singolo paziente, mediante l'utilizzo di cellule iPS ottenute dal paziente e successivamente differenziate. Ultimamente sono state sviluppate tecniche che consentono la formazione di organoidi o Organ-on-Chip anche a partire da altre tipologie di cellule staminali/progenitrici come quelle mesenchimali, renali o quelle amniotiche derivate da liquidi biologici (sangue, urine, liquido amniotico). L'integrazione di modelli matematico-statistici di dati multiomici fondati su pattern e regole associative descrittive di stati omeostatici e patologici a bordo dei dispositivi multi-organ-on-chip sarà necessaria per aumentare l'affidabilità e la robustezza predittiva dei dispositivi. Queste ricerche permetteranno di fare un passo avanti importante nella medicina personalizzata, ma richiedono di affrontare nuove sfide legate all'utilizzo di queste tecnologie in ambiente clinico, oggi non attrezzato per questo tipo di attività ma che potrà giovare in modo importante da questo approccio. Inoltre, tali sistemi, se validati attraverso un articolato studio comparativo con sistemi-modelli animali, consentiranno nel futuro una progressiva riduzione del ricorso alla sperimentazione animale.

Gli ambiti prioritari di queste ricerche sono i seguenti:

1. Sviluppo di sistemi basati sulla co-cultura in 3D e microfluidica per simulare le funzioni di singoli organi.
2. Piattaforme basate su Organ-on-Chip per lo screening in larga scala di potenziali principi attivi.
3. Sviluppo di sistemi multi-organo per la simulazione delle interazioni biologiche a livello sistemico.
4. Sistemi avanzati di interazione cellulare, a livello di singolo e multiorgano, in grado, di simulare la risposta di cellule iPS paziente specifiche, la reazione immunitaria e la risposta infiammatoria in vitro.
5. Validazione di Organ-on-chip a livello pre-clinico per la riduzione del ricorso alla sperimentazione su animale.
6. Comprensione delle dinamiche di origine meccanobiologica per l'ottimizzazione dei processi utilizzati nell'ingegneria tissutale.

Impatto atteso

- Riduzione al ricorso alla sperimentazione animale
- Velocizzazione dei tempi per la ricerca di nuovi farmaci (EU₄)
- Test clinici in vitro per la medicina personalizzata (organ-on-chip e multi organ-on-chip) (EU₅)
- Potenziamiento del trattamento personalizzato in clinica mediante test in vitro delle interazioni cellulari (EU₆)

Articolazione 6. Lab-on-chip e biosensoristica

Uno dei settori che avrà uno sviluppo significativo per le tecnologie della salute è quello relativo allo sviluppo dei lab-on chip (LOC) e dei biosensori. In particolare, i LOC rappresentano microdispositivi elettronici in grado di determinare la concentrazione o la quantità di molecole target in volumi estremamente ridotti, dell'ordine dei picolitri. Questi dispositivi si stanno rivelando estremamente utili per consentire in maniera semplice e rapida il monitoraggio di specifici analiti atti a determinare lo stato di salute dei pazienti. Infatti, il monitoraggio rapido e a basso costo di marcatori precoci di patologie e/o infezioni rappresenta la frontiera della prevenzione con potenzialità di aumentare l'aspettativa di vita, rispondere a esigenze (come quella recentemente determinata dalla pandemia COVID) di ampia copertura in tempi ridotti e al contempo ridurre i costi della assistenza sanitaria. Fondamentale sarà in questo ambito la diffusione di una infrastruttura digitale in grado di garantire una diffusione tempestiva dei dati raccolti. Inoltre, soprattutto nei pazienti affetti da patologie croniche quali diabete, patologie cardiovascolari, ipertensione, patologie respiratorie croniche, insufficienza renale, ecc, la possibilità di disporre di strumenti miniaturizzati favorirà il monitoraggio del paziente a distanza e la valutazione della corretta adesione al piano terapeutico.

In quest'ottica si auspicano i seguenti ambiti prioritari di ricerca:

- I. Tecnologie di diagnosi in vitro ed in vivo e biosensoristica per screening rapidi di target molecolari e cellulari direttamente in fluidi biologici.



2. Sistemi robusti, sensibili e affidabili per la determinazione quantitativa di marcatori molecolari e per la separazione ed identificazione di fenotipi cellulari a costo e tempo ridotto.
3. Sonde otticamente attive minimamente invasive e/o impiantabili per indagini di imaging molecolare e cellulare in vivo anche in combinazione con tecniche di optogenetica.

Impatto atteso:

Le attività di ricerca elencate nella presente articolazione potranno essere di impatto sui seguenti aspetti:

- EU4 Consentire l'accesso alle tecnologie innovative per la salute mediante soluzioni centrate sulle necessità dei cittadini per mantenere la popolazione in salute;
- EU5 Rendere disponibili a pieno le soluzioni digitali offerte dalle tecnologie per la salute e migliorare il benessere della società civile;
- EU6 Consentire alla ricerca industriale sanitaria di essere innovativa, sostenibile e globalmente competitiva grazie all'acquisizione di tecnologie d'avanguardia.

Articolazione 7. Dispositivi medicali, organi artificiali e tecnologie neuromorfiche per la medicina bionica e rigenerativa

L'area in cui le tecnologie medicali sono particolarmente presenti è quella relativa ai dispositivi medicali impiantabili e agli organi artificiali. Mentre lo sviluppo delle ricerche ha permesso di raggiungere importanti risultati a partire dagli anni '80, da circa vent'anni non ci sono stati ulteriori sviluppi. Il settore è oggi prevalentemente gestito dall'industria biomedicale, che fornisce strumenti e servizi alle strutture ospedaliere e che è impegnata quasi esclusivamente nelle attività commerciali e in misura marginale nella ricerca. Tuttavia, ci sono ancora importanti limiti e problemi nell'impiego clinico degli organi artificiali attualmente in uso. Ad esempio, per quanto riguarda il rene artificiale, l'aspettativa di vita di questi pazienti rimane molto bassa per le complicanze associate al trattamento, e gli alti costi dei trattamenti emodialitici assorbono una fetta importante del bilancio del Sistema Sanitario Nazionale. È necessario che si sviluppino strategie innovative per ridurre le complicazioni del trattamento e renderlo meno costoso, altrimenti non potrà essere impiegato per tutti coloro che ne avranno bisogno. Una cosa analoga si verifica per i sistemi di assistenza ventricolare (VAD). Oggi molti pazienti vivono per anni dopo l'impianto di questi sistemi, ma hanno numerose complicanze e i costi dei dispositivi sono molto elevati. Anche in questo caso sono necessari nuovi sviluppi per rendere questi trattamenti meglio tollerati e più economicamente sostenibili. Infine, anche l'utilizzo dell'ossigenazione extracorporea (ECMO) in uso nelle terapie intensive dovrebbe essere oggetto di nuovi sviluppi per rendere la metodica più efficiente e ridurre complessità e costi. Recentemente c'è stato un forte sviluppo di sistemi artificiali interfacciati con il sistema nervoso per aumentarne le performance e la qualità di vita dei pazienti. Questi sistemi possono essere ulteriormente migliorati e avviati alla sperimentazione clinica. È quindi necessario favorire la ricerca in questo settore. Infine, oggi sono disponibili sistemi di produzione di modelli fisici per additive manufacturing, a partire dall'elaborazione delle immagini digitali, e modelli computazionali predittivi che partendo da dati e immagini mediche sono in grado di fornire importanti indicazioni sugli effetti degli interventi chirurgici. Queste tecnologie possono rivestire un ruolo importante per la pianificazione chirurgica e per il training in chirurgia, tuttavia sono necessarie attività di ricerca finalizzate a integrare queste tecnologie e competenze nell'ambiente clinico in modo efficiente ed economicamente sostenibile.

Gli ambiti prioritari di queste ricerche sono i seguenti:

1. Sviluppo di nuove tecnologie per la progettazione di soluzioni biomedicali specifiche per il paziente e la produzione di dispositivi impiantabili e non, in particolare di quelli endovascolari e intravascolari.
2. Sistemi innovativi per la sostituzione della funzione d'organo (nuovi sistemi dialitici per l'adozione dell'emodialisi domiciliare e ridurre i costi dei trattamenti dialitici, strategie per ridurre le complicanze dei dispositivi VAD, strategie per aumentare efficienza e automazione dei sistemi ECMO, sistemi di preservazione della funzione degli organi in vista del trapianto, endoprotesi).
3. Tecnologie neuromorfiche per applicazioni in medicina e tecnologie a bassa invasività per il sistema nervoso centrale e/o quello periferico.



4. Tecnologie per la rigenerazione di tessuti complessi in vitro ed in vivo anche attraverso l'utilizzo di tecnologie di stampa 3D ottenute da informazioni anatomiche derivanti da immagini cliniche.
5. Integrazione in clinica di sistemi per produzione di modelli fisici 3D anche per la pianificazione chirurgica e il training chirurgico; sviluppo di modelli fisici e computazionali.

Impatto atteso

- EU4 Applicazioni cliniche innovative e patient-specific; aumento della qualità delle cure mediante tecnologie più efficaci, con riduzione delle complicanze e maggiormente sostenibili; maggiore comprensione dell'interazione tra materiali biocompatibili e tessuti;
- EU5 Tecnologie innovative e nuovi strumenti per un utilizzo più clinicamente efficace e economicamente sostenibile da parte dei sistemi sanitari e assistenziali;
- EU6 Sviluppo e validazione di dispositivi medicali in grado di fornire opportunità di crescita industriale per rendere l'Italia autosufficiente dalle importazioni di prodotti tecnologici strategici.

Articolazione 8. Fisica medica avanzata a supporto della ricerca biologica e della medicina di precisione e personalizzata

Le nuove frontiere della fisica medica sono di interesse per lo sviluppo delle tecnologie per la salute, con particolare riferimento alla diagnostica per immagini, alla radioterapia, alla fototerapia ed alla radioprotezione. Infatti, negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo avanzamento delle conoscenze in tali ambiti grazie ad altrettanti importanti progressi negli ambiti dell'ottica, della fisica statistica e dei sistemi complessi, della meccanica quantistica e della fisica computazionale. Tali sviluppi hanno reso contribuito alla realizzazione di sonde di indagine e di manipolazione non invasiva che hanno trovato applicazione in ambito diagnostico, chirurgico e terapeutico. In tale contesto, un esempio è dato dalle analisi radiomiche (per il dettaglio si veda articolazione 2) che sfruttano metodi di calcolo basati su algoritmi di AI e ML per l'estrazione dalle immagini radiologiche ottenute da strumenti di imaging avanzato (come RM ad alto campo, CT dual source e PET) di specifiche informazioni quantitative (definite features) che vengono oggi proposte come una nuova classe di biomarcatori non invasivi con valenza diagnostica e prognostica in vari ambiti della ricerca medica, compresa quella oncologica, cardiologica e neurologica.

Gli sviluppi nel campo delle sorgenti ottiche e della sensoristica nell'intervallo di frequenze UV-visibile-vicino infrarosso hanno dimostrato il ruolo strategico della luce nella sua duplice veste di sonda di indagine e manipolazione ed agente terapeutico di tipo fisico, per applicazioni biomediche non invasive in diagnosi e/o terapia. In aggiunta, è bene considerare che le conoscenze avanzate dei sistemi calcolo applicati nel settore della fisica medica stanno contribuendo da un lato ad ottimizzare l'impiego di radiazioni ionizzanti/non ionizzanti in diagnostica e radioterapia, dall'altro permettono di arrivare a disporre di modelli predittivi in grado di anticipare la risposta dei sistemi biologici. Infatti, è importante sottolineare come i principi della fisica quantistica siano utilizzati in modo crescente per modellizzare una serie di studi nelle scienze biologiche, tra cui la genetica, le indagini sull'origine delle cellule tumorali e la funzione cellulare. Tale modellistica, unitamente a principi di fisica statistica e dei sistemi complessi, potrà fornire un nuovo criterio di studio degli errori del DNA, aprendo così le porte ad importanti avanzamenti della ricerca sul cancro e sulle mutazioni genetiche. Infine, si tenga ulteriormente conto che le simulazioni di chimica quantistica si stanno rivelando utili anche per la futura progettazione di farmaci e nella ricerca di nuovi composti chimici. Inoltre, qualora i computer quantistici arrivassero in tempi brevi ad un livello di sviluppo tale da permetterne l'utilizzo diffuso, i settori delle scienze radiologiche, radioterapiche e di medicina nucleare vedrebbero imponenti sviluppi basati anche su tecniche di tipo "adattativo".

In questo ambito si auspicano i seguenti ambiti prioritari di ricerca:

Tecnologie per ottimizzare l'impiego di radiazioni ionizzanti/non ionizzanti in diagnostica e radioterapia e automazione delle relative procedure

Nuove metodiche di fisica quantistica, statistica e computazionale applicate a sistemi biologici complessi e ad immagini mediche per l'evoluzione della foto-medicina.



Impatto atteso

Le attività di ricerca elencate nella presente articolazione potranno essere di impatto sui seguenti aspetti:

- EU₃ Affrontare le malattie e ridurre l'onere della malattia
- EU₄ Consentire l'accesso alle tecnologie innovative per la salute mediante soluzioni centrate sulle necessità dei cittadini per mantenere la popolazione in salute;
- EU₅ Rendere disponibili a pieno le soluzioni digitali offerte dalle tecnologie per la salute e migliorare il benessere della società civile;
- EU₆ Consentire alla ricerca industriale sanitaria di essere innovativa, sostenibile e globalmente competitiva grazie all'acquisizione di tecnologie d'avanguardia.

AMBITI DI APPROFONDIMENTO A MAGGIORE FOCALIZZAZIONE SULLA RICERCA DI BASE (TRL di partenza < 4)

Articolazione 9. Nanotecnologie per la nanomedicina

Il successo delle nanotecnologie nel settore sanitario è dovuto alla possibilità di lavorare alla stessa scala di molti processi biologici, meccanismi cellulari e molecole organiche. Per questa ragione, la medicina guarda alla nanotecnologia come soluzione ideale per l'individuazione e il trattamento di molte patologie con particolare riferimento a quelle pertinenti l'area oncologica e della medicina rigenerativa. In particolare, le nanoparticelle, che oggi è possibile produrre anche a livello industriale, in base alle loro dimensioni sono in grado di arrivare in organi santuario, come ad esempio il sistema nervoso centrale, oppure anche a livello del nucleo cellulare. Tale caratteristica, unita all'elevata biocompatibilità e alla possibilità di funzionalizzare le nanoparticelle stesse, rendono tali strumenti nanotecnologici estremamente interessanti per la progettazione di nanovettori capaci di trasportare farmaci in maniera specifica, nonché di sviluppare nuovi mezzi di contrasto utili per poter accuratamente risolvere, tramite le moderne tecnologie di imaging, peculiari alterazioni anatomiche e morfologiche dovute alle patologie in esame. Infine, è altrettanto interessante la potenziale applicabilità delle nanotecnologie per la medicina rigenerativa e la possibilità di generare e modellare in vitro tessuti artificiali per scopi terapeutici umani.

In questo ambito si auspicano i seguenti ambiti prioritari di ricerca

1. Nanotecnologie per la veicolazione efficiente di agenti terapeutici;
2. Nanomateriali biocompatibili per la diagnostica per immagini, anche attraverso l'utilizzo di particelle o substrati plasmonici e nanoparticelle magnetiche;
3. Nanomateriali utili per la medicina rigenerativa.

Impatto atteso

Le attività di ricerca elencate nella presente articolazione potranno essere di impatto sui seguenti aspetti:

- EU₄ Consentire l'accesso alle tecnologie innovative per la salute mediante soluzioni centrate sulle necessità dei cittadini per mantenere la popolazione in salute;
- EU₅ Rendere disponibili a pieno le soluzioni digitali offerte dalle tecnologie per la salute e migliorare il benessere della società civile;
- EU₆ Consentire alla ricerca industriale sanitaria di essere innovativa, sostenibile e globalmente competitiva grazie all'acquisizione di tecnologie d'avanguardia.

Articolazione 10. Bioinformatica e biologia sintetica

La Bioinformatica, o biologia computazionale, è un'area di ricerca interdisciplinare, a cavallo tra informatica, statistica, matematica e bioingegneria, che applica modelli computazionali e tecniche informatiche a problemi



importanti e complessi in ambito biologico e si occupa principalmente di sviluppare nuovi algoritmi, metodologie e strumenti software per l'analisi di dati biologici. Mediante i sistemi automatizzati di high throughput screening, essa è diventata una componente fondamentale per la ricerca di base, al fine di progettare e sviluppare algoritmi efficienti per comprendere, modellare, simulare e analizzare il funzionamento di differenti sistemi biologici, e per la sperimentazione scientifica avanzata in campo biologico, con particolare riferimento alla scoperta e validazione preliminare di nuovi farmaci. L'applicazione al campo clinico dei risultati prodotti dall'analisi dei dati genomici e biomedicali al fine di migliorare la condizione di salute dell'uomo è alla base della bioinformatica traslazionale. La bioinformatica, infatti, fornisce i metodi e gli strumenti software per il sequenziamento e l'annotazione dei genomi e delle loro mutazioni osservate, come per esempio i single nucleotide polymorphism (SNP). L'analisi dei risultati del sequenziamento di interi genomi/trascrittomi è utile per la simulazione e la modellazione di molecole di DNA, RNA, strutture proteiche, come anche le interazioni molecolari. Lo studio dei dati di espressione genica per mezzo di algoritmi di data mining basati su piattaforme avanzate di data science può condurre alla scoperta dei meccanismi regolatori correlati a varie patologie, come per esempio il cancro, e alla sintesi di nuove molecole per le relative terapie.

Gli avanzamenti della conoscenza sulla strutture biologiche complesse e sul loro funzionamento fisio-patologico grazie alla Bioinformatica può essere valorizzata in stretta sinergia con il campo della Biologia Sintetica. La produzione di nuove molecole può significativamente avvalersi dei metodi e degli strumenti tecnologici della biologia sintetica, che permette la creazione artificiale di nuovi organismi viventi (capaci di riprodursi) basandosi sulla modellazione avanzata dei sistemi biologici per riprodurre artificialmente alcune delle fasi ontologiche del vivente e di isolare/trasferire/sintetizzare singole parti costitutive del vivente tra diversi organismi viventi. La biologia sintetica può essere impiegata per produrre nuove molecole (grazie a catalisi chimiche ottimizzate), cellule ibride uomo – animale e sistemi bioinformatici avanzati basati su DNA che permettano l'identificazione e la validazione pre-clinica di nuovi farmaci e nuove terapie.

In particolare, tale articolazione dovrà focalizzarsi sulle seguenti linee di sviluppo di nuove tecnologie:

1. Nuovi algoritmi, metodologie e tecnologie informatiche per l'analisi di dati biologici (high-throughput screening, high-performance computing, data bio-science);
2. Analisi e modellazione dei sistemi biologici, con particolare riferimento alla fisiopatologia umana, mediante metodi e strumenti bioinformatici innovativi, metodi matematici e simulazioni numeriche
3. Sintesi di componenti biologici: progettazione e fabbricazione di componenti e sistemi biologici non ancora esistenti in natura e la riprogettazione e produzione di sistemi biologici già presenti in natura, con particolare focalizzazione sulla ideazione, sviluppo e validazione pre-clinica di nuovi farmaci e terapie.

Impatto atteso

L'investimento per lo sviluppo su tale articolazione potrà generare un significativo impatto sulla qualità della ricerca biologica e biotecnologica in Italia, grazie al potenziamento delle tecnologie a tale scopo ormai indispensabili, anche per l'identificazione delle caratteristiche genetiche e funzionali di nuovi fattori patogeni ad alto rischio virale e infettivo (EU3). Nel medio-lungo termine, è previsto un impatto di alto rilievo sulla innovazione dei processi clinici per la medicina di precisione (EU5) e dei prodotti in campo farmaceutico (EU6).

Articolazione 11. Sistemi bio-ibridi per le nuove frontiere della ricerca biotecnologica e della medicina di precisione e personalizzata: dai modelli biologici bio-ibridi, agli organoidi e ai *bio-hybrid human twins*

Tale articolazione ha come obiettivo strategico la convergenza delle Tecnologie Dry&Wet per la Salute evidenziate nelle 10 precedenti articolazioni per promuovere lo sviluppo della ricerca di base sul tema dei sistemi Bio-ibridi, che

⁹¹ The Grand Challenges of Science Robotics, Yang et al., Sci. Robot. 3, eaar7650 (2018)



rappresentano una delle attuali sfide più ambiziose a livello internazionale della ricerca interdisciplinare a cavallo tra biologia, medicina e tutte le aree della bioingegneria (meccanica, chimica, elettronica e informatica) e delle biotecnologie. Tali sistemi possono essere ideati, progettati e sviluppati con lo scopo di raggiungere un efficace livello di integrazione fisica e funzionale tra componenti biologici attivi (viventi) con componenti artificiali (sintetici). La possibilità di perseguire efficacemente tale obiettivo dipende fortemente dal superamento dei limiti delle tecnologie attualmente disponibili in termini di sviluppo delle seguenti linee di ricerca:

1. materiali e bio-materiali (con approcci progettuali eterogenei, anisotropici, gerarchici e multifunzionali) che integrino funzionalità sensitive, attuative, computazionali e comunicative;
2. tecniche di fabbricazione innovative basate su architetture a livello micro-, meso- e macro-scala, che prevedano ad esempio approcci ricombinanti, soft-litografia, bio-templating, biomineralizzazione, ecc;
3. bio-sensoristica e bio-elettronica avanzata, associate a metodi e strumenti innovativi per l'analisi di segnali acquisiti da sistemi biologici e la generazione di segnali per comunicare con sistemi biologici, quali ad esempio tecnologie avanzate per lo studio del sistema nervoso centrale;
4. bio-robotica: sistemi robotici bio-ispirati o bio-mimetici per applicazioni nel campo della salute, quali, ad esempio, microrobot operativi all'interno del corpo umano, macchine antropomorfe per il ripristino, il potenziamento o la riabilitazione delle funzioni motorie e sensoriali, ecc;
5. metodi e strumenti innovativi per la sintesi di componenti biologici strutturali e funzionali omologhi di organismi viventi, basati su modellazione biologica, colture cellulari, bio-fabrication and bio-printing;
6. metodi e tecniche innovativi di progettazione e sviluppo di Organoidi per la simulazione di macro-componenti fisici e funzionali del corpo umano e per sperimentare un dato farmaco su uno specifico paziente (con approcci di medicina di precisione e personalizzata);
7. bionica estrema: soluzioni tecnologiche bio-ibride innovative per re-ingegnerizzare il corpo umano con integrazione fisica e funzionale di componenti e organi bio-sintetici e artificiali (tecnologie per la chirurgia funzionale, optogenetica, interfacce dirette con organi artificiali, dispositivi impiantabili nel cervello sia ottici che optoelettronici, ecc.);
8. bio-Hybrid Human Twins: simulatori ibridi delle strutture e della fisiologia umana basati sull'integrazione fisica e funzionale di componenti biologici (naturali e sintetici) e artificiali (digitali, meccatronici, robotici, ecc.) capaci di replicare singoli individui a partire dalla caratterizzazione biologica e biomedica di base, con integrazione diretta di informazioni genomiche, patomiche, esposomiche e possibilità di interfacciamento diretto con la componente umana oggetto di indagine e simulazione;
9. principi bio-etici innovativi e relative linee guida a supporto della ideazione, sviluppo e applicazione della Bionica Estrema e dei Bio-Hybrid Human Twins. L'integrazione di componenti biologici naturali e sintetici pone significative sfide per consentire la piena apertura agli scenari di una ricerca guidata dalla curiosità scientifica nel pieno rispetto della dignità umana e con adeguata gestione dei rischi associati alla ricerca biologica e bionica.

Impatto atteso

Tale articolazione di ricerca potrà avere nel medio-lungo termine un impatto significativo sulla leadership italiana a livello internazionale della ricerca in campo bioingegneristico, promuovendo in particolare l'evoluzione dai Digital Human Twins ai Bio-Hybrid Human Twins; tale avanzamento potrà mettere a disposizione della comunità medico-sanitaria soluzioni fortemente innovative per la medicina di precisione e personalizzata utilizzabili per il trattamento di una vasta gamma di patologie mediante procedure cliniche radicalmente innovative (EU₃).

Ulteriore impatto significativo è atteso sulla efficacia e efficienza e delle procedure chirurgiche e riabilitative grazie all'impiego di soluzioni bio-ispirate, bio-mimetiche, bioniche e bio-ibride, anche in condizioni di emergenza, che consentano di ottimizzare la riorganizzazione delle strutture e funzioni corporee affette da patologie di varia natura, quali, ad esempio, amputazioni, trapianti di organi naturali e artificiali, impianto di dispositivi per il supporto funzionale, ecc. (EU₄).



AMBITO DI APPROFONDIMENTO TRASVERSALE SULLE VALUTAZIONI DI IMPATTO DELLE TECNOLOGIE PER LA SALUTE

Articolazione 12. Le valutazioni di impatto delle tecnologie e i business model

Il contesto italiano è caratterizzato da uno sviluppo ancora limitato della ricerca che a livello internazionale viene denominata “health services research”, o ricerca sui servizi sanitari, sia questa per scopi valutativi, migliorativi o programmatori. Particolarmente carente è la ricerca svolta in questo senso direttamente da personale dell’SSN. Solo alcune realtà regionali hanno investito nella formazione di personale sanitario in ricerca e nella identificazione di flussi di finanziamento per questo tipo di attività (si veda il caso del Programma di Ricerca ed Innovazione dell’Emilia-Romagna). Mentre in alcuni ambiti, come quello ospedaliero, la capacità di ricerca appare più sviluppata, analisi e studi di servizi sanitari di natura territoriale, residenziale o domiciliare sono ancora rari. In questo contesto, ugualmente carente è la ricerca atta a valutare l’efficacia, l’accettabilità e l’impatto delle tecnologie per la salute sulla cui base i servizi sanitari poggiano (si pensi ad uno servizio diagnostico con relativa strumentazione) o da cui i servizi sanitari sono supportati (si pensi alla telemedicina).

Alcuni sforzi sono già stati compiuti a livello centrale per definire un framework nazionale sulla cui base condurre studi di Health Technology Assessment dei dispositivi medici (si veda il Programma Nazionale di HTA dei dispositivi medici)⁹². L’Health Technology Assessment mira a misurare gli impatti clinici, economici, organizzativi ed etici di innovazioni tecnologiche in sanità. Il programma nazionale sui dispositivi medici ha prodotto sia un documento di indirizzo che una serie di indicazioni metodologiche da seguire per condurre questi studi. Una certa capacità di ricerca in ambito HTA si è progressivamente sviluppata, includendo Agenas che ha condotto una serie di studi di HTA su varie innovazioni tecnologiche, alcune regioni e centri ospedalieri, e alcune università. Oltre ad attività di HTA, sono state sviluppate anche competenze nell’horizon scanning, che pur non essendo di pura ricerca, rappresenta un’importante attività per comprendere le tecnologie emergenti e valutarne il fit con il SSN. Esistono poi nel contesto italiano università che hanno sviluppato nel corso degli anni forti competenze in questa direzione. Rimane comunque la necessità di intensificare questo tipo di ricerca e portare il più possibile a sistema gli sforzi condotti da varie istituzioni evitando duplicazioni, da una parte, ed importanti lacune dall’altra.

In quest’ottica si auspicano i seguenti ambiti prioritari di ricerca:

1. Ampliamento della valutazione delle tecnologie per la salute ad includere la vasta e diversificata serie di tecnologie che impattano sulla qualità del SSN e anticipando l’attività di ricerca il più possibile alle fasi di design e sviluppo delle tecnologie stesse;
2. Incremento della varietà e i tipi di ricerca svolta (oltre a quella di HTA) andando a sviluppare studi che esplorino le dinamiche professionali, organizzative e sociali innescate dall’introduzione e dall’uso di tali tecnologie e il loro impatto sul SSN;
3. Inclusione nella valutazione degli impatti, soprattutto in termini di salute, della prospettiva dei pazienti e/o dei cittadini (oltre che a quella dei professionisti) fino a coinvolgerli nell’attività di ricerca stessa e nel suo design secondo l’approccio human-centered;
4. Ampliamento del concetto di “impatto” ad includere la valutazione di aspetti quali il benessere psico-sociale e la qualità della vita, l’inclusione e l’equità d’accesso, il rischio occupazionale e la sostenibilità economica, sociale ed ambientale e sviluppo di metriche e modelli per cogliere l’impatto sulla salute del cambiamento climatico;
5. Analisi, elaborazione e validazione dei modelli di generazione dell’innovazione tecnologica nelle aziende dei comparti farmaceutico/medicale e delle migliori pratiche di conversione della ricerca di base in ricerca applicata ed in produzione industriale; analisi e valutazione dei modelli organizzativi di erogazione dei servizi

⁹² http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=5201&area=dispositivi-medici&menu=tecnologie



sanitari e socio sanitari; sviluppo e validazione di modelli di prezzo value based e nuove modalità di rimborso; delle innovazioni nella supply-chain

Impatto atteso

L'attività di ricerca che verrà sviluppata in questo ambito avrà impatto sui seguenti aspetti:

- Miglioramento della salute dei cittadini e della qualità delle cure e dei servizi sanitari grazie alla produzione di conoscenza che informi sia la pianificazione dei servizi stessi e degli investimenti in tecnologia e infrastruttura a suo sostegno (per la raccolta, elaborazione e gestione dati), sia, a livello manageriale, l'acquisizione, la scelta e l'introduzione nel contesto sanitario delle tecnologie più innovative ed efficaci con i modelli di business e le soluzioni organizzative di erogazione dei servizi più appropriate, accettabili e sostenibili (EU3 e EU4);
- Sviluppo e impiego da parte dei professionisti della salute di tecnologie efficaci, sostenibili e inclusive grazie alla possibilità di scegliere in modo informato ed evidence-based; miglioramento del livello di formazione dei professionisti della salute sull'innovazione in ambito biomedico (EU5);
- Rafforzamento della innovatività e della competitività delle università italiane e del mondo imprenditoriale e industriale per la salute grazie ad indicazioni sui modelli per lo sviluppo di innovazione tecnologica più adeguati al tessuto economico-produttivo e culturale italiano, oltre che l'identificazione delle principali leve istituzionali, manageriali ed economiche per potenziarne il valore (EU6).

Tabella impatti attesi EU

Codice	Claim	Declaratoria
EU1	Staying healthy in a rapidly changing society	Citizens stay healthy in a rapidly changing society thanks to healthier lifestyles and behaviours, healthier environments, improved evidence-based health policies, and more effective solutions for health promotion and disease prevention
EU2	Living and working in a health-promoting environment:	Living and working environments are health-promoting and sustainable thanks to better understanding of environmental, occupational, social and economic determinants of health.
EU3	Tackling diseases and reducing disease burden	Health care providers are able to tackle diseases (infectious diseases, including poverty-related and neglected diseases, non-communicable and rare diseases) and reduce the disease burden on patients effectively thanks to better understanding of diseases, using more effective and innovative health technologies and better ability and preparedness to manage epidemic outbreaks
EU4	Ensuring access to innovative, sustainable and high-quality health care	Health care systems provide equal access to innovative, sustainable and high-quality health care thanks to the development and uptake of safe, cost-effective and people-centred solutions, with a focus on population health, as well as improved evidence-based health policies.
EU5	Unlocking the full potential of new tools, technologies and digital solutions for a healthy society	Health technologies, new tools and digital solutions are applied effectively thanks to their inclusive, secure and ethical development, delivery, integration and deployment in health policies and health and care systems
EU6	Maintaining an innovative, sustainable and globally competitive health-related industry:	EU health industry is more innovative, sustainable and globally competitive, thanks to improved up-take of breakthrough technologies and innovations, and makes the EU with its Member States more self-reliant and independent from imports with regard to critical health technologies



Interconnessioni con altri ambiti tematici

Le interconnessioni tra tavoli dell'ambito salute sono molteplici e sono state ampiamente discusse in occasione della stesura del testo introduttivo che recepisce parte delle proposte provenienti dai 4 tavoli.

Nel seguito vengono quindi riprese solo i punti di contatto tra quanto proposto dal nostro tavolo e quanto presente nelle schede di altri tavoli tematici.

Tavolo: RISORSE AGROALIMENTARI E FORESTALI

Il tema principale del tavolo risorse agroalimentari è stato focalizzato sulla necessità di aumentare il cibo prodotto nei prossimi decenni di almeno il 50% in modo sostenibile e facendo anche fronte agli ormai inevitabili cambiamenti climatici. Inoltre, in maniera simile a quanto svolto dal tavolo tecnologie per la salute, un tema fortemente sentito è quello della salute "one Health", in cui la salute umana dipende strettamente da quella degli ecosistemi marini e terrestri. Tra le tecnologie che sicuramente dovranno essere implementate nel prossimo futuro e che sono comuni al tavolo salute si evidenziano i) Intelligenza Artificiale (AI) – Articolazione 2; ii) Biosensori – Articolazione 6, e iii) biotecnologie – Articolazione 11.

Tavolo: ECOSISTEMI MARINI

Il tavolo di lavoro sugli ecosistemi marini ha avuto come principale tema conduttore la necessità di avere nuove tecnologie per ridisegnare le attività economiche che insistono direttamente o indirettamente sull'ambiente marino, inclusa la mobilità, la portualità, il turismo, l'industria, la pesca, l'acquacoltura e le fonti di inquinamento. Anche in questo tavolo è stato evidenziato come il benessere dell'ecosistema marino influenzi direttamente quello della salute umana secondo il concetto universalmente accettato di salute "one Health". Pertanto, articolazioni comuni con il tavolo tecnologie per la salute sono: i) intelligenza artificiale – Articolazione 2 e ii) biosensori Articolazione 3.

Tavolo: TRASFORMAZIONI SOCIALI E SOCIETÀ DELL'INCLUSIONE

Il tavolo di lavoro sulle trasformazioni sociali e società dell'inclusione ha avuto tra i suoi temi di maggior interesse l'impatto che le principali trasformazioni sociali, inclusa l'innovazione tecnologica, la digitalizzazione e la mediatizzazione, stanno avendo sia sul benessere psico-sociale e la qualità della vita delle persone, sia su vecchie o nuove forme di disuguaglianza e sui processi di inclusione/esclusione. Di conseguenza, punti di maggiore sinergia con il tavolo tecnologie per la salute possono essere ritrovati nelle articolazioni relative a: i) sistemi di realtà virtuale e aumentata – articolazione 3 e robotica per la salute e sicurezza 4.0 – articolazione 4 (per il tema dell'inclusione e del benessere psico-sociale); ii) digital health – articolazione 1 e intelligenza artificiale per la gestione dei servizi sanitari – articolazione 2 (per il tema delle disuguaglianze). La maggiore sovrapposizione tra i due tavoli, però, si riscontra nell'articolazione 12 relativa alla valutazione dell'impatto delle tecnologie per la salute. In questo sono comuni l'enfasi per una valutazione ampia degli impatti delle tecnologie, per l'approccio al design centrato sulla persona, e per la promozione di una governance collaborativa e partecipata sia della ricerca che dell'introduzione di nuove tecnologie per la salute.

Tavolo: CAMBIAMENTO CLIMATICO

Il Tavolo di lavoro sul cambiamento climatico affronta il tema degli impatti dell'evoluzione del clima sui sistemi fisici, naturali, agricoli, urbani, sociali, economici e della salute. Il collegamento con il lavoro del tavolo Tecnologie per la Salute è in particolare sui temi della linea 12 relativa alla valutazione dell'impatto delle tecnologie con due articolazioni tra quelle proposte. Si tratta dell'articolazione 4 (Comprensione, valutazione e previsione degli impatti del cambiamento climatico su ambienti naturali e costruiti, sulla salute, sul benessere e sulla coesione delle società) e dell'articolazione 8 (Metodi e strumenti per la conoscenza, la misurazione e il monitoraggio delle misure di adattamento climatico). In entrambi i casi si tratta dello sviluppo di modelli previsionali, metodi di stima del rischio e misure di monitoraggio dell'efficacia delle azioni messe in atto. Una collaborazione tra i due ambiti di ricerca sembra quindi auspicabile.



Tavolo: INTELLIGENZA ARTIFICIALE

Il Tavolo di lavoro sull'Intelligenza Artificiale (AI) affronta il tema della ricerca di base, fino alla compenetrazione diretta tra AI e biologia, e alle varie possibili applicazioni alle sfide sociali, dei singoli, della collettività e dell'ambiente, con specifici riferimenti al contesto medico, della salute e del benessere in senso generale.

Il collegamento con il lavoro del tavolo Tecnologie per la Salute è in particolare sui temi coperti dall'Articolazione 2 - Intelligenza Artificiale per la persona e la salute, che sono in completo allineamento con i contenuti dell'Articolazione 2 della presente scheda e collegati in modo significativo a tutte le altre articolazioni delle Tecnologie per la Salute.

Entrambi i Tavoli condividono la necessità di promuovere un grande accordo tra ricerca, istituzioni e industria per l'investimento sulla ricerca fondazionale di medio-lungo termine e l'immediata fruibilità delle tecnologie mature per supportare la trasformazione digitale e l'impiego della vasta gamma di tecnologie abilitanti una società sempre più inclusiva e sostenibile, con particolare riferimento ai nuovi scenari della medicina e della Salute in senso ampio, di rilevante attenzione nel periodo attuale post-COVID19 di grande complessità, ma anche aperto a grandi opportunità.

Tavolo: ROBOTICA

Il Tavolo di lavoro sulla Robotica affronta il tema ampio delle Tecnologie dell'InterAzione (IAT) che permettono di percepire e modificare in modo intelligente le condizioni fisiche delle macchine stesse, delle persone e degli ambienti operativi sempre più variegati, anche in campo sanitario. Il collegamento con il lavoro del tavolo Tecnologie per la Salute è in particolare su due temi principali:

- Articolazione 5 – Robotica per la Salute, pienamente allineata con la parte dell'Articolazione 4 della presente scheda sulla Salute 4.o, entrambe focalizzate sullo sviluppo di soluzioni innovative abilitate da tecnologie robotiche per l'innovazione in tutti gli ambiti della medicina e della Salute in senso ampio. Un aspetto fondamentale è la corretta impostazione nell'introduzione di tali tecnologie per valorizzare la componente umana, in relazione all'efficacia delle cure per i pazienti e al ruolo dei medici e degli operatori sanitari a sostegno della qualità e sostenibilità dei servizi sanitari e socio-sanitari. Tale approccio, condiviso anche con altri tavoli, richiede significativi investimenti sulla ricerca di base per lo sviluppo di sistemi bio-cooperativi in grado di ottimizzare l'interazione persona-tecnologie e l'allocazione ottimale dei rispettivi ruoli in procedure e organizzazioni oggetto di radicale innovazione;
- Articolazione 2 – Robotica per Industria 4.o, pienamente allineata con la parte dell'Articolazione 4 della presente scheda sulla Sicurezza 4.o. Le tecnologie robotiche collaborative e i sistemi bio-cooperativi possono contribuire alla riduzione dei rischi e favorire il reinserimento nei contesti lavorativi nello scenario dell'Ergonomia 4.o, con dinamiche dell'interazione gestibili in tempo reale per garantire tanto la produttività quanto prioritariamente la sicurezza e il benessere lavorativo.

In aggiunta a tali ambiti di diretta collaborazione e sinergia identificati tra quelli a TRL più elevato della presente scheda, si sottolinea anche un comune interesse sull'investimento in tecnologie robotiche di rilievo per la progressione della ricerca fondamentale nel campo delle Scienze della Vita, sia per l'automazione di procedure di laboratorio (diagnostica molecolare, analisi cliniche, ecc.) sia per indagini di ricerca sperimentale nei campi delle neuroscienze, della fisiologia anche propeedeutici alla concezione e sviluppo di nuovi sistemi bionici e bio-ibridi.

Tavolo: TRANSIZIONE DIGITALE

Il Tavolo di lavoro sulla Transizione Digitale affronta il tema di mettere a sistema e valorizzare pienamente il potenziale dell'innovazione digitale a vantaggio delle diverse esigenze e prospettive che possono emergere a livello individuale, di comunità e del Sistema Paese, con particolare riferimento anche alla gestione della pandemia COVID19.

Il collegamento con il lavoro del tavolo Tecnologie per la Salute è molto ampio per il ruolo fondamentale delle tecnologie digitali, anche a supporto dell'uso di una ampia varietà di altre tecnologie, ed è principalmente focalizzabile sui temi delle prime 3 articolazioni, in particolare:

- articolazione 1 - Servizi Human-Centered, sullo sviluppo di servizi sanitari, sociali, per il welfare e il benessere dei cittadini, ad alta inclusività anche di genere e con prevalente focalizzazione sulla popolazione



anziana e in generale a rischio di esclusione per l'accesso ai servizi abilitati mediante tecnologie digitali. Tale approccio progettuale è previsto quale impostazione comune a tutte le articolazioni delle Tecnologie per la Salute, anche con riferimento alle soluzioni per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro;

- articolazione 2 – Comunità Sostenibili, sullo sviluppo di Digital Twins a supporto dei sistemi di mobilità e logistica per la salute pubblica, i servizi sanitari e di emergenza. Tale ambito è fortemente collegato al tema dei Digital Twins dei pazienti per l'avanzamento della medicina di precisione e personalizzata, basato su intelligenza artificiale, sensoristica avanzata, anche indossabile, biochips e lab-on-chip, tecnologie fotoniche e bioniche;
- articolazione 3 - Competitività del Paese, sullo sviluppo di sistemi IoT e sistemi di monitoraggio e diagnosi con realtà virtuale remota e interfacce aptiche avanzate per la telemedicina e più in generale per i sistemi sanitari decentralizzati e distribuiti basati sulle reti 5G a bassa latenza.

Tavolo: CYBERSECURITY

Il Tavolo di lavoro sulla Cybersecurity affronta il tema di identificazione delle minacce cibernetiche e dello sviluppo di soluzioni avanzate per la protezione e il recupero da possibili attacchi informatici alle reti di distribuzione, alle infrastrutture e alle specifiche tecnologie a supporto dell'erogazione di servizi essenziali, inclusi i servizi sanitari e socio-sanitari. Il collegamento con il lavoro del Tavolo Tecnologie per la Salute è molto trasversale alle diverse articolazioni proposte in quanto tutte le diverse tecnologie per la salute dovranno essere oggetto di attenzione di ricerca anche sulla Cybersecurity. In particolare, sui temi della articolazione n. 2, relativa alla protezione dei sistemi cyber-fisici e delle infrastrutture, e della articolazione n. 4, relativa alla sicurezza dei servizi al cittadino e alle imprese, sarebbe auspicabile una diretta collaborazione tra i due ambiti di ricerca focalizzata sugli aspetti relativi a:

- garanzia della privacy dei dati sanitari (dai fascicoli sanitari e cartelle cliniche, ai dati delle biobanche e della ricerca clinica e fino alla gestione di tecnologie diagnostiche avanzate e sistemi bio-ibridi);
- prevenzione dei rischi per i pazienti e per gli operatori sanitari;
- gestione dei sistemi cyber-fisici applicati alla chirurgia, alla riabilitazione e all'assistenza personale.

I due Tavoli concordano anche sulla disponibilità a produrre proposte condivise su iniziative strategiche per il PNR 2021-27.

