



Ministero della Salute

Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in sanità

RELAZIONE

Commissione di Valutazione

sulla sussistenza dei requisiti di cui all'art. 13 - comma 3 del D.lgs.288/2003 s.m.i.

per la conferma del carattere scientifico dell'IRCCS

Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri"

In data 9 febbraio 2018, alle ore 9,30 la commissione ministeriale, nominata con D.D. 22 dicembre 2017, ha visitato l'IRCCS Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri" (d'ora in poi denominato "Istituto"), candidato alla conferma quale IRCCS, nella disciplina di "Farmacologia e sperimentazione clinica sulle malattie neurologiche, ambientali e rare", presso la sede di Milano, via La Masa 19 (sede legale), di Bergamo, via Stezzano 87 e di Ranica (BG) presso il Centro di ricerche cliniche per malattie rare Aldo e Cele Daccò .

La commissione ministeriale di valutazione è costituita da:

- Prof. Giuseppe Lembo
- Prof. Ettore Novellino
- Dott. Karl Albert Kob

Partecipano ai lavori della commissione i seguenti rappresentanti istituzionali:

- Dott. ssa Maria Novella Luciani Direttore dell'Ufficio II della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della Salute, Dott.ssa Maria Luisa D'Agostino-funziario giuridico della medesima Direzione;
- Dott. ssa Pieranna Chiarella dell'INAIL (ex Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro)

In rappresentanza della Regione Lombardia:

- Dott. Enrico Rizzo, funzionario della Direzione Generale Sanità.

Per l'Istituto erano, altresì, presenti:

- Il rappresentante legale e Direttore Scientifico Prof. Silvio Garattini, il direttore del Dipartimento di Biochimica e Farmacologia molecolare Dott. Mario Salmona, il direttore del Dipartimento di ambiente e salute Dott. Roberto Fanelli, il direttore del Dipartimento delle neuroscienze Dott. Gianluigi Forloni, il direttore del Dipartimento di Oncologia Dott. Maurizio D'Incalci, il Prof. Giuseppe Remuzzi, responsabile di tutte le attività di ricerca delle sedi di Bergamo e Ranica.

La site-visit si è, quindi, sviluppata secondo le seguenti fasi:

- 1) Esame e discussione preliminare dei documenti
- 2) Ispezione ai laboratori ed alle strutture assistenziali dell'Istituto
- 3) Incontro di sintesi riservato ai Commissari e conclusioni

1. Esame e discussione preliminare dei documenti

Alle ore 9,45 il Prof. Garattini porge un saluto di benvenuto ai presenti, successivamente espone una breve relazione sui principali dati dell'Istituto soffermandosi, in particolare, sulla mission del Mario Negri che è data dal generare conoscenza e ipotesi terapeutiche attraverso la ricerca preclinica e l'input clinico per realizzare una sperimentazione clinica capace di rispondere alle richieste di ammalati e per verificare nel tempo la rilevanza epidemiologica. Dopo aver ricordato che durante l'anno in corso ricorre il 55° anniversario dall'inizio delle attività scientifiche dell'Istituto, iniziate appunto nel 1963, segnala alcuni punti della policy istituzionale, tra cui quella di perseguire la proprietà dei dati della ricerca fino alla pubblicazione, il non voler registrare alcun brevetto sui risultati dell'attività di ricerca, nella consapevolezza che la ricerca non deve rimanere segreta, e quella di avere molte sorgenti di finanziamento, ognuna delle quali non deve rappresentare più del 10% del budget complessivo. Passa poi a descrivere l'organigramma dell'Istituto, il buon sistema di

imaging di cui è dotato che va dall'imaging alla risonanza magnetica e ai microscopi ottici, al sistema di imaging non ottico, le sequenze genomiche ed infine la mouse clinic, una struttura dedicata ad ospitare i roditori in cui negli anni 2016 e 2017 sono stati utilizzati per la ricerca un totale di 22.461 topi e un totale di 1624 ratti transgenici. L'Istituto Mario Negri svolge, prosegue il Prof. Garattini, non solo studi clinici controllati, ma anche studi preclinici e multicentrici, e per quanto riguarda la tenuta di registri clinici, segnala il registro ADHD della Regione Lombardia, mediante il quale è stato possibile "far uscire" dal registro soggetti che a seguito di una specifica valutazione risultano non avere quei disturbi dell'attenzione in precedenza diagnosticati, nonché il Registro italiano Sclerosi Multipla cui aderiscono 140 centri con una coorte di 44.636 di persone affette da tale patologia ed infine la documentazione che non è proprio un registro in senso stretto, ma consente di raccogliere dati delle terapie intensive.

Il Prof. Garattini, infine, nel segnalare l'attenzione che l'Istituto ha per la formazione si sofferma sulla scuola avanzata in farmacologia (SAFA), sul dottorato in farmacologia con equipollenza MIUR, sul PhD in affiliazione con l'Open University U.K., sul Master ricerca clinica e sul Master dolore e cure palliative in collaborazione con l'Università Statale di Milano ed infine evidenzia l'attenzione del Mario Negri anche per l'informazione volta a far crescere conoscenza e comunicazione dei risultati scientifici, dimostrata dal Centro informazione farmaci, Centro informazione Malattie rare e da altre iniziative quali "Farmaci e gravidanza", "Lo sai mamma?" e Negri News.

Al termine della presentazione del Prof. Garattini, sono seguite le relazioni del Dott. Gianluigi Forloni, coordinatore delle neuroscienze, che si è soffermato sulla linea di ricerca degli Studi farmacologici e clinici nelle malattie neurologiche, del Dott. Maurizio D'Incalci, coordinatore dell'oncologia, che si è soffermato sugli Studi farmacologici e clinici nelle malattie rare ed infine del Dott. Roberto Fanelli che si è dedicato alla presentazione degli Studi farmacologici e clinici nelle malattie ambientali.

Sia il Dott. Forloni che il Dott. D'Incalci e Dott. Fanelli, ognuno per il rispettivo campo di specializzazione, hanno presentato le scoperte più significative portate avanti dall'Istituto Mario Negri nell'ambito della farmacologia e sperimentazione clinica sulle malattie ambientali, neurologiche e rare che costituisce la specializzazione dell'IRCCS in questione.

Al termine delle presentazioni, vengono formulate alcune considerazioni da parte dei commissari. In particolare, il Prof. Lembo dichiara di valutare molto favorevolmente l'attività di ricerca presentata affermando che possono essere presi a modello, atteso che la ricerca dall'Istituto svolta è dotata di adeguata introspezione e di grandi numeri, grazie alle reti cui partecipano e che permettono loro di fare ricerche che in altro modo sarebbero impossibili.

Il Dott. Kob evidenzia di avere necessità di alcuni chiarimenti con riferimento ai dati economici presenti nella documentazione fornita dall'Istituto e che ritiene opportuno approfondire con responsabile per la stesura del bilancio.

La commissione prende visione a campione della relazione e degli allegati predisposti ai sensi del D.M. 14 marzo 2013, così come modificato dal D.M. 5 febbraio 2015, dall'Istituto e che sono agli atti della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute.

Quanto di seguito riportato, si evince dalla suddetta documentazione e dalle relazioni presentate in data odierna dal rappresentante legale e Direttore Scientifico del Mario Negri.

A. Organizzazione generale

- L'Istituto gode della personalità giuridica di diritto privato. È una Fondazione eretta in Ente Morale con D.P.R. 361 del 5 aprile 1961. Tra gli scopi dell'Ente, che riprendono il testamento del cavaliere del lavoro Mario Negri, è indicato "lo sviluppo della ricerca e la prevenzione e la cura delle malattie".

- La struttura direzionale dell'Istituto prevede un Consiglio di Amministrazione con un Presidente e un Direttore che, ai sensi dello statuto del Mario Negri, determina l'attività dell'Istituto e l'indirizzo scientifico rivestendo quindi anche l'incarico di Direttore Scientifico.
- L'Istituto dispone di 9 dipartimenti, ognuno dei quali è composto da più laboratori.
- Scopo fondamentale delle attività dell'Istituto è contribuire alla difesa della salute e della vita umana. Per realizzare tale obiettivo, l'Istituto approfondisce la comprensione dei meccanismi di funzionamento degli organismi viventi, individua le ragioni per cui insorgono le malattie, conosce i processi che si sviluppano negli organismi stessi in seguito all'introduzione di sostanze estranee: è in questo senso che si sviluppano le ricerche dell'Istituto, dal livello molecolare fino all'individuo e alle popolazioni.

I risultati che ne emergono servono sia per la messa a punto di nuovi farmaci che per accrescere l'efficacia di quelli già in uso.

- L'Istituto ha una dotazione organica di circa 750 unità di personale di cui circa 320 stabili. L'elenco nominativo del personale dipendente, non dipendente e convenzionato, con indicazione della qualifica, della U.O. di aggregazione e del tipo di rapporto di lavoro (tempo pieno o tempo definito) è presente nella documentazione fornita dall'Istituto al Ministero.
- Relativamente agli accreditamenti regionali, si rileva che il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò" di Ranica è stato accreditato in data 26/03/2009 con Deliberazione n. 209 del Direttore Generale della ASL della Provincia di Bergamo. Relativamente all'attività sanitaria sono stati accreditati 10 posti di day hospital e 1 poliambulatorio dotato di punto prelievi.
- Per quanto riguarda la tematicità del Mario Negri, l'Istituto è stato riconosciuto con D.M. 9 dicembre 2015 per la disciplina "Farmacologia e sperimentazione clinica sulle malattie neurologiche, rare ed ambientali".

B. Dati macroeconomici

Atteso che l'IRCCS Mario Negri opera esclusivamente nel settore della ricerca biomedica e farmacologica, i risultati del conto economico dell'IRCCS coincidono con il bilancio sezionale della ricerca. Di seguito sono riportati i risultati per l'anno 2015 e 2016, certificati dalla società di revisione indipendente PricewaterhouseCoopers SpA, e per il 2017 sono riportati i dati aggiornati al mese di settembre, atteso che il bilancio definitivo sarà approvato non prima del mese di giugno p.v.

	2015	2016	2017 Aggiornato a settembre 2017
Bilancio d'esercizio e bilancio sezionale ricerca	- € 2.311.265	- € 4.793.675,00	- € 4.721.378,35

Con riferimento ai risultati contabili negativi che emergono dai suddetti esercizi, l'Istituto a seguito di richieste di chiarimenti ha precisato che le perdite di esercizio derivano dagli ammortamenti e accantonamenti e che in assenza di tale processo di ammortamento e quindi della ripartizione di un costo ad utilità pluriennale sui successivi esercizi, il risultato di entrambi gli esercizi sarebbe positivo.

Il responsabile per la stesura del bilancio riferisce alla commissione che l'ammontare degli ammortamenti dipende, in particolare, dalla ampia dotazione di strumenti complessi e costosi, in parte di recente acquisizione, di cui, in base alle indicazioni degli organi di controllo, l'Istituto è tenuto a tenerne conto nel bilancio.

C. Attività assistenziale

Relativamente al contributo che il Mario Negri può fornire al SSN in termini di eccellenza, in primo luogo emerge la rilevanza dei progetti di ricerca clinico-epidemiologica che vengono svolti nell'ambito delle diverse linee che sono oggetto del riconoscimento come IRCCS, linee di ricerca tutte ispirate a rispondere ai bisogni dei pazienti e a difendere lo spirito e la sostenibilità del SSN attraverso progetti di informazione e formazione del personale medico, paramedico e dei pazienti stessi. Tale attività è stata condotta in stretta collaborazione con le numerose reti cliniche alla cui costituzione e formazione professionale l'IRCCS contribuisce.

L'Istituto ha adottato una nuova visione della farmacologia clinica e della metodologia da applicare. La tesi sostenuta dall'Istituto, e pubblicata su Lancet, è che la farmacologia clinica debba dotarsi di una prospettiva epidemiologica, in modo da offrire gli strumenti per verificare non soltanto l'effetto di nuovi farmaci nei singoli soggetti, ma la loro efficacia estesa alle popolazioni di pazienti interessati. Questa visione innovativa ha anche fornito gli strumenti per valutare la sicurezza dei farmaci.

Essa è stata applicata dal Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI) e ha stimolato la realizzazione di numerosi studi clinici controllati che in seguito ha permesso alla cardiologia italiana di ottenere importanti riconoscimenti a livello internazionale, oltre che ovviamente grandi vantaggi per i pazienti. Gli studi GISSI hanno rappresentato un modello per il drug repurposing, anticipando di trent'anni una linea di ricerca clinica oggi da più parti invocata per promuovere l'utilizzo off-label di farmaci noti e fuori brevetto per patologie prive di trattamenti efficaci o economicamente sostenibili.

L'esperienza del GISSI ha stimolato la formazione di reti cliniche e di studi indipendenti nell'interesse della salute pubblica.

L'IRCCS ha pertanto contribuito in questo modo alla realizzazione degli studi nell'ambito delle unità di terapia intensiva attraverso, ad esempio, il Gruppo Italiano per la Valutazione delle Terapie Intensive (GIVITI), della medicina generale attraverso il Risk and Prevention Study Collaborative Group, dell'onco-ginecologia attraverso il progetto collaborativo Mario Negri Gynecologic Oncology (MANGO), delle malattie vascolari periferiche attraverso il gruppo Ischemia Critica degli Arti Inferiori (ICAI), della psichiatria attraverso il Gruppo Italiano per lo Studio degli Antipsicotici di Seconda Generazione (GISAS), delle malattie rare attraverso il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, punto di riferimento e centro di coordinamento per la Regione Lombardia.

Altro ambito di attenzione da parte dell'Istituto sono poi le malattie rare, cui è dedicata l'attività della sede di Ranica, in provincia di Bergamo, e quindi le ricerche indirizzate a singole malattie rare che vengono svolte all'interno dei diversi Dipartimenti. Le malattie rare comprendono patologie molto eterogenee e coinvolgono praticamente tutte le aree di interesse medico; la peculiarità dell'azione consiste proprio nell'aver riunito competenze diverse, accomunate dall'intento di aiutare i pazienti, favorendo la disponibilità di informazioni aggiornate e l'avanzamento delle cono-

scenze. L'impegno si è concretizzato in progetti multidisciplinari che comprendono la ricerca di base, l'epidemiologia e la clinica, oltre all'attività di divulgazione e formazione.

L'attività iniziale è consistita nello svolgimento di un servizio di informazione rivolto ai pazienti, ai loro familiari e agli operatori sanitari, permettendo nel contempo la formazione di un archivio di dati sulle malattie rare. Sono state quindi rafforzate le competenze diagnostiche di livello avanzato in alcune aree come la caratterizzazione di nefropatie e microangiopatie familiari, i tumori e le malattie neurologiche rare, giungendo alla identificazione di nuovi geni malattia, al chiarimento di meccanismi patogenetici e allo studio di potenziali trattamenti. Particolare impulso è stato dato alla organizzazione di Registri di patologia quali strumenti non solo per raccogliere dati epidemiologici, ma anche per rispondere a quesiti complessi grazie alla disponibilità di dati clinici e al collegamento con biobanche dedicate. In presenza di adeguate coorti di pazienti sono stati realizzati studi clinici per valutare l'efficacia di nuovi approcci terapeutici, sia direttamente - coinvolgendo pazienti accolti nella sede di Ranica - sia svolgendo un ruolo di coordinamento di studi multicentrici nazionali e internazionali.

Al riguardo si precisa che sin dal 2001 sono state attribuite all' Istituto da parte della Regione Lombardia le funzioni di Centro di Coordinamento della Rete Malattie Rare a livello regionale.

A dimostrazione dell'inserimento dell'Istituto nella rete assistenziale si richiama il trial clinico coordinato, dal 1° marzo 2010 sino alla fine del 2013, su proposta della regione Lombardia concernente lo studio RISES, lo sviluppo e l'applicazione di tecnologie innovative per la riabilitazione neuromotoria.

Negli anni 2015-2016 il Mario Negri ha portato avanti 34 studi di trials clinici con un numero totale di pazienti nazionali pari a 10.865 e 872 internazionali; di seguito si riportano alcuni trials con un numero di pazienti molto elevato:

Trials clinici	Profit/no profit	N.° Pazienti
Collaborative research on acute traumatic brain injury in intensive care medicine in europe (CREACTIVE)	No profit	4.505
Long-term prognosis of epilepsy. A multicenter retrospective survey of prognostic patterns in newly diagnosed patients. (PRO-LONG)	No profit	1.006
Studio osservazionale sui fattori di rischio e sulla storia clinica dei sarcomi dei tessuti molli	No profit	700
A european multicentre double-blind placebo controlled trial of nilvadipine in mild to moderate Alzheimer's disease	No profit	510 (internazionale) 55 (nazionale)
Studio internazionale randomizzato di fase III che compara un regime di chemioterapia contenente trabectedina e doxorubicina peghilata liposomiale (PLD) con un regime contenente carboplatino e PLD nelle pazienti affette da carcinoma ovarico in progressione (INOVATYON)	No profit	214 (nazionale) 234 (internazionale)

Relativamente alla tenuta di registri di malattia e alla loro numerosità, si riporta la tabella seguente:

REGISTRI DI MALATTIA	Dimensione Territoriale Locale-Regionale-Nazionale	Anno Attivazione Registro	N° Totale Pazienti Inseriti nel Registro	N° Totale Pazienti Inseriti negli ultimi 2 ANNI
Registro regionale Sclerosi Laterale Amiotrofica	Lombardia	1998	1.567	335
Registro Internazionale per le Forme Familiari e Ricorrenti di SEU e PTT	Internazionale	1996	1.260	160
Registro della Glomerulonefrite Membranoproliferativa	Internazionale	2006	330	80
Registro della Sindrome Nefrosica Steroide-Resistente	Internazionale	2007	330	59
Registro Lombardo delle Malattie Rare	Regionale	2006	33.210	7.528
Disturbo di attenzione ed iperattività (ADHA)	Regionale	2011	2.471	1.506
CREACTIVE registro sui pazienti con trauma cranico ricoverati in Terapia Intensiva	Internazionale	2014	1.279	1.279

Con riferimento alla banche di materiale biologico, si riportano i seguenti dati che indicano la denominazione della biobanca con il numero dei campioni movimentati e, se prevista, l'autorizzazione regionale:

Banche di materiale biologico - per ogni Biobanca fornire le seguenti informazioni:	
Denominazione Biobanca:	CRB "Mario Negri" Malattie Rare
Tipologia del materiale conservato:	Sangue, plasma, siero, urine, sedimento urinario
Numero di campioni conservati:	7.715
Numero di pazienti:	2.293
Numero di campioni raccolti ogni anno:	514
Numero campioni distribuiti ogni anno (media degli ultimi 5 anni):	0
	Certificazione ISO 9001:2008
Denominazione Biobanca:	BB PANDORA
Tipologia del materiale conservato:	Biopsie di tumore ovarico e sangue intero. Plasma e Siero
Numero di campioni conservati:	10.500
Numero di pazienti:	1.900
Numero di campioni raccolti ogni anno:	500
Numero campioni distribuiti ogni anno (media degli ultimi 5 anni):	100 (<i>media di 3 anni</i>)
	Certificazione ISO 9001:2008
Denominazione Biobanca:	BB SATURNE
Tipologia del materiale conservato:	Sangue, plasma, siero, DNA e urina di origine umana
Numero di campioni conservati:	> 20.000 (escluse aliquote)
Numero di pazienti:	> 10.000
Numero di campioni raccolti ogni anno:	300
Numero campioni distribuiti ogni anno (media degli ultimi 5 anni):	2.000
	Certificazione ISO 9001:2008

D. L'attività di ricerca

I principali settori in cui è impegnato l'IRCCS Mario Negri sono riportati di seguito:

- la lotta contro il cancro
- le malattie nervose e mentali
- le malattie del cuore e dei vasi sanguigni
- le malattie renali
- trapianti
- le malattie rare
- la salute pubblica
- gli effetti tossici delle sostanze che inquinano l'ambiente
- la lotta contro il dolore
- lo studio delle droghe
- la salute materno-infantile

Di seguito si riportano le linee di ricerca dell'Istituto con i responsabili delle medesime:

- LINEA 1: Studi farmacologici e clinici nelle malattie neurologiche, resp. Gianluigi Forloni
- LINEA 2: Studi farmacologici e clinici nelle malattie rare, resp. Ariela Benigni – Maurizio D'Incalci
- LINEA 3: Studi farmacologici e clinici nelle malattie ambientali, resp. Roberto Fanelli

Con riferimento alla **linea 1**, tra gli ambiti di eccellenza si segnala lo sviluppo di modelli di malattia ad alto impatto clinico e definizione dei protocolli preclinici per la valutazione dell'efficacia di nuovi farmaci, quali lo sviluppo dei primi modelli murini di malattie da prioni genetiche come la malattia di Creutzfeldt-Jakob e l'insonnia fatale familiare e di sclerosi laterale amiotrofica a diversa progressione, che riproducono le principali caratteristiche e l'eterogeneità della patologia nell'uomo; la definizione del contributo della neuroinfiammazione all'insorgenza e alla progressione di eventi patologici acuti e cronici, lo sviluppo di nuovi biomateriali e nanoparticelle per facilitare il passaggio di principi attivi nel sistema nervoso, la dimostrazione del ruolo protettivo delle cellule stromali mesenchimali (MSC) in modelli di trauma cranico e ictus cerebrale e la valutazione dell'efficacia e della sicurezza degli psicofarmaci in età pediatrica.

Relativamente alla **linea 2**, particolare impulso è stato dato alla organizzazione di registri di patologia, non solo per raccogliere dati epidemiologici, ma anche per rispondere a quesiti complessi sfruttando la disponibilità di dati clinici e campioni biologici. Inoltre l'Istituto si è dedicato alla sindrome Emolitico Uremica (SEU), sia nel campo della ricerca che nella cura dei malati e alle Glomerulonefriti Membranoproliferative (MPGN) che sono nefropatie progressive a prognosi sfavorevole. Inoltre l'Istituto partecipa alle attività di EURenOmics, un consorzio tra diversi gruppi europei di ricerca sulle malattie rare del rene allo scopo di migliorare le possibilità diagnostiche e terapeutiche. Nell'ambito poi della ricerca sui tumori rari, sono stati studiati dei farmaci innovativi valutando sia i meccanismi d'azione a livello molecolare sia le proprietà farmacologiche sia l'efficacia clinica, interessandosi in particolare di inibitori dell'angiogenesi, di inibitori delle proteine coinvolte nella trasduzione del segnale e di nuove combinazioni terapeutiche.

Con riferimento alla **linea 3** si segnala l'applicazione di studi di predizione della tossicità degli inquinanti mediante ben consolidate metodologie in silico che nel biennio 2015-2016 hanno permesso lo sviluppo di diversi modelli di tossicità per i coloranti, gli studi su modelli in vitro e in vivo

per la valutazione degli effetti tossici dell'esposizione pre-natale agli inquinanti che hanno permesso di caratterizzare la tossicità sul sistema nervoso in via di sviluppo di un'importante classe di inquinanti persistenti, i polibromodifenil eteri, presenti in modo ubiquitario nell'ambiente e nella catena alimentare, nonché la rivisitazione dell'ipotesi igienista, ricerca supportata dall'European Research Council (ERC) e condotta in collaborazione con l'Institut National de la Recherche Médicale (INSERM) di Parigi, che ha affrontato il tema dell'effetto protettivo di alcuni agenti infettivi sullo sviluppo di malattie associate allo sviluppo della dermatite atopica.

Per quanto riguarda gli aspetti organizzativi dell'attività di ricerca, si riporta l'unita tabella relativa alla denominazione dei laboratori, al numero delle unità di personale e all'H Index complessivo:

Denominazione Laboratorio	N. unità personale	Tipologia	H INDEX complessivo
Dipartimento Ambiente e Salute	13	Ricercatori	277
Dipartimento Biochimica e Farmacologia Molecolare	14	Ricercatori	383
Dipartimento di Epidemiologia	4	Ricercatori	248
Dipartimento di Neuroscienze	29	Ricercatori	779
Dipartimento di Oncologia	26	Ricercatori	571
Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare	8	Ricercatori	265
Dipartimento di Salute Pubblica	6	Ricercatori	137
Dipartimento di Medicina Molecolare	9	Ricercatori	322
Dipartimento di Medicina Renale	4	Ricercatori	150
Lab. Politiche Regolatorie del Farmaco	3	Ricercatori	43
Lab. Documentazione e Ricerca sulle Malattie Rare	2	Ricercatori	37
Garattini Silvio	1	Direttore	61
Remuzzi Giuseppe	1	Coordinatore Negri Bergamo	130

Di seguito inoltre si riporta una lista riguardo alla strumentazione significativa applicata alla ricerca, acquistata nel periodo 2015-2016:

Tipologia	Nome	Anno di acquisto	Campi di applicazione relativi a specifiche patologie e ricerche
Analisi Biomarkers cellulari	Citofluorimetro	2016	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche
Estrattore di DNA	Maxwell RSC	2016	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche
Lettore di Luminescenza	GLOMAX	2016	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche
PCR quantitativo	Q200 Digital PCR	2016	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche

PCR quantitativo	QX200 Digital PCR	2016	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche
Saturimetro ecodinamico	Webbit	2016	Malattie Neurologiche
Sequenziatore DNA	Ion Chef System	2016	Malattie Rare / Tumori
Sintetizzatori di peptidi in fase solida	NI111-Biotage	2016	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche
Sistema di acquisizione immagini in digitale	Odyssey	2016	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche
Sistema di registrazione EGG per roditori	EGG System 7128	2016	Malattie Neurologiche
Sistema per valutare la capacità motoria dei roditori	Treadmill TSE	2016	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche
Upgrade per il citofluorimetro a flusso	FACSARIA	2016	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche
Analisi marker biochimici	Spettrometro MALDI-HR-Imaging	2015	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche
Microiniettore per la generazione di animali transgenici	Micromanipolatore Eppendorf	2015	Malattie Rare / Neurologiche
Sistema automatico di acquisizione di immagini di vetrini istologici	Virtual Slide VS-S6 FORL	2015	Malattie Rare / Tumori / Neurologiche
Sistema di preparazione dei campioni per PCR	Starlet Sequenziatore NGS	2015	Malattie Rare / Tumori

Relativamente alla capacità di reperire fondi sia pubblici che privati per l'attività di ricerca negli ultimi due anni, si rappresenta che la composizione dei ricavi è molto variegata, di seguito si riporta ad esempio la composizione dei ricavi per l'anno 2016:

- il 24,1% deriva da enti pubblici italiani,
- il 9,5% dall'Unione europea
- lo 0,2% da enti pubblici extra UE
- il 20,3% da fatture per ricerche
- il 2,5% dal 5 per mille
- il 6,2% dalle donazioni industrie
- il 20,4% da Charities
- l' 1,9% da donatori privati
- il 14,9 % da lasciti.

2. Visita ai laboratori e alle strutture dell'Istituto

La commissione procede, quindi, alla visita dell'Istituto iniziando dalla sede di Milano.

Alle ore 11.00 il Prof. Lembo e la Dott.ssa Luciani si recano presso la "Mouse Clinic" sita nella sede di Milano, dotata dal 2010 della certificazione UNI EN ISO 9001:2008 per l'attività di erogazione di servizi di assistenza all'allevamento e alla sperimentazione animale dedicati a progetti di ricerca biomedica.

Gli strumenti utilizzati nella sperimentazione sono la Tomografia Computerizzata, Imaging Ottico, Risonanza Magnetica Nucleare e EcoCardiografo.

Tra le caratteristiche qualitative, si richiama l'ingresso rigidamente controllato e consentito solo al personale qualificato, il personale esperto nella stesura della documentazione necessaria per la richiesta di attivazione di un progetto di ricerca per la sperimentazione animale, l'aggiornamento periodico degli operatori tramite partecipazione a seminari interni, corsi o convegni in materia di mantenimento della salute e del benessere degli animali, la presenza continua e quotidiana del veterinario designato che garantisce un controllo puntuale e costante sugli animali in entrata e sul loro benessere una volta stabulati nella struttura e l'esecuzione di test sierologici, batteriologici e parassitologici per il controllo dello stato sanitario degli animali mantenuti secondo lo standard SPF o convenzionale e per il controllo delle zoonosi.

Il Prof. Novellino, il Dott. Kob e la Dott.ssa Chiarella iniziano nel frattempo a visitare il Dipartimento di Neuroscienze del Dott. Forloni, il quale precisa che ogni laboratorio del dipartimento in questione è dedicato ad una specifica malattia neurodegenerativa. Si visita il Laboratorio di Neurobiologia Molecolare della dr.ssa Caterina Bendotti, che si occupa dello studio della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) con il principale obiettivo di comprendere in che modo questa malattia si sviluppa e progredisce e come sia possibile intervenire per bloccare la sua evoluzione. A questo scopo sono utilizzati topi transgenici portatori del gene umano della SOD1 con mutazione G93A, che riproducono molte caratteristiche della patologia umana. Le principali linee di ricerca del laboratorio sono l'analisi comparativa di due modelli murini di SLA familiare con differente esordio e durata di malattia per l'identificazione di modificatori di progressione della malattia, di marcatori prognostici e di bersagli terapeutici, lo studio del ruolo della neuroinfiammazione e dei meccanismi immunitari nella patogenesi e nel decorso della SLA con particolare riguardo al coinvolgimento dell'immunità adattativa e la gestione di una piattaforma di modelli murini di SLA per valutare l'efficacia di interventi terapeutici innovativi. La visita prosegue presso il Laboratorio di danno cerebrale acuto e strategie terapeutiche della Dott.ssa Elisa Zanier, il cui ambito di ricerca è lo studio del danno cerebrale di origine traumatica ed emorragica. Il trauma cranico (TBI) e l'emorragia intracranica si associano a grave disabilità cronica cognitiva e/o motoria in un'alta percentuale di pazienti, e non vi sono terapie neuroprotettive in grado di contrastare o attenuare i processi di danno indotti dall'evento cerebrale acuto. Negli ultimi anni, i farmaci che sono risultati efficaci in ambito sperimentale non hanno mostrato benefici in studi clinici randomizzati, a testimonianza della presenza di un divario traslazionale. Obiettivo del nostro programma è quello di migliorare l'interazione fra gli studi clinici e di laboratorio, al fine di comprendere meglio i meccanismi di danno, migliorare la predittività dei modelli sperimentali ed identificare i target terapeutici ad alta rilevanza clinica.

Le attività principali sono la comprensione dei meccanismi che trasformano un danno biomeccanico in un processo cronico neurodegenerativo e lo sviluppo di strategie terapeutiche per attenuare l'evoluzione del danno riducendo i fenomeni tossici e promuovendo la risposta neurogenerativa.

Quindi in modelli sperimentali è stato dimostrato che il trauma cranico induce processi neuroinfiammatori e neurodegenerativi che persistono a lungo e si diffondono anche ad aree cerebrali non coinvolte dal danno biomeccanico iniziale, con l'obiettivo di avvalersi di modelli di TBI focale o diffuso, di lieve o grave entità, per comprendere i meccanismi che trasformano un danno acuto in una patologia cronica. Inoltre altro obiettivo è quello di studiare farmaci neuroprotettivi con particolare attenzione a strategie multifunzionali; la complessità degli eventi secondari biochimici e molecolari associati a TBI suggerisce infatti che le terapie multitarget possono essere maggiormente efficaci rispetto a farmaci in grado di interferire con un singolo evento patologico.

Viene visitato poi il Laboratorio di Biologia delle Malattie Neurodegenerative diretto dal medesimo dr. Forloni, che si occupa dello studio della patogenesi delle malattie da misfolding proteico in un'ottica di tipo traslazionale, partendo, inizialmente, dalla malattia di Alzheimer ed estendendo in seguito gli studi alle malattie da prioni e più recentemente al morbo di Parkinson. Lo stretto dialogo con la clinica, gli studi epidemiologici condotti attraverso indagini di natura genetica e la ricerca di biomarcatori predittivi, soprattutto nell'ambito della malattia di Alzheimer, sono altre attenzioni che caratterizzano l'attività del laboratorio. In questo contesto è iniziato un progetto che mira a chiarire l'influenza che il microbiota intestinale ha nello sviluppo delle malattie neurodegenerative. Nel laboratorio è presente uno strumento MRI (7.1 tesla) per l'indagine nei roditori, che per la sua analogia con gli strumenti utilizzati nella diagnostica clinica, consente approcci di tipo traslazionale in forma evoluta.

Si passa a visitare poi il Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare del Dott. Mario Salmona, venendo accompagnata in particolare presso il Laboratorio di Biomarcatori traslazionale della Dott.ssa Valentina Bonetto che si occupa principalmente dell'identificazione ed analisi di biomarcatori nell'ambito delle malattie neurologiche, con particolare attenzione alla sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Lo studio dei biomarcatori proteici è approfondito in modelli cellulari ed animali mediante studi funzionali e farmacologici per identificare il loro ruolo nell'insorgenza e/o progressione della malattia, identificare nuovi bersagli farmacologici e sviluppare approcci terapeutici innovativi. Tra le attività principali del Laboratorio in questione vi è l'identificazione e analisi di biomarcatori proteici in studi traslazionali e clinici, con l'utilizzazione principalmente di tecnologie proteomiche e saggi immunologici su piattaforme automatizzate, quali ad esempio la Workstation per l'analisi di biomarcatori proteici. La Commissione prende visione della Workstation che consta di un lettore di tecnologia Alpha (amplified luminiscent proximity homogeneous assay) e di un modulo preparativo per la manipolazione automatizzata di liquidi. La tecnologia Alpha è altamente sensibile e in associazione ad un'automazione delle operazioni di preparazione del campione permette una quantificazione accurata ed affidabile di biomarcatori proteici in studi clinici con ampie coorti. La principale attività è quella di implementare saggi immunologici esistenti e svilupparne di nuovi per l'analisi di biomarcatori proteici in campioni biologici di pazienti con malattie neurologiche (es. SLA, trauma cranico e morbo di Alzheimer) anche in collaborazione con altri laboratori dell'Istituto. Altra specifica attività del laboratorio sono gli studi dei meccanismi alla base della SLA e sviluppo di terapie innovative, per i quali vengono utilizzati sia modelli in vitro (colture primarie neuronali e gliali derivate dal modello animale e linee cellulari che esprimono proteine mutate associate alla SLA) sia in vivo (es. modello murino di SLA che sovraesprime la SOD1 mutata). Lo scopo è di eseguire studi di tipo funzionale (es. incrocio con topi difettivi di un gene e il modello animale SLA) e farmacologico (es. sperimentazione in vitro ed in vivo di nuovi potenziali farmaci).

I commissari proseguono la visita presso il Laboratorio di Farmacodinamica e Farmacocinetica del dr. Marco Gobbi che si occupa dello sviluppo e applicazione di metodi analitici per la misurazione quantitativa di biomarcatori e farmaci nel sangue e tessuti biologici umani, con particolare attenzione ad aspetti farmacocinetici, metabolici e di interazioni molecolari. Tra le attività principali del Laboratorio vi sono gli studi di farmacocinetica, condotti essenzialmente utilizzando la cromatografia ad alta pressione accoppiata a spettrometria di massa (HPLC-MS), quali la messa a punto e validazione di metodi analitici per la misura di farmaci e biomarcatori secondo le linee guida dettate dalle principali agenzie internazionali (European Medicine Agency, EMA e US Food and Drug Administration, FDA), la determinazione quantitativa di farmaci e biomarcatori in campioni biologici provenienti da studi clinici e gli studi farmacocinetici di fase I, studi di bioequivalenza e trial clinici randomizzati. Altra attività del Laboratorio sono gli studi di farmacodinamica, la cui principa-

li metodica utilizzata è la Risonanza Plasmonica di Superficie (RPS), una tecnologia specificatamente sviluppata per studiare nei dettagli le interazioni tra molecole.

La Commissione quindi passa a visitare il Laboratorio di Trasduzione del Segnale della Dott.ssa Ester Zito che si concentra sullo studio delle alterazioni ossido-riduttive (redox) che incidono sul ripiegamento e funzione delle proteine, avvalendosi di modelli cellulari e murini per sviluppare approcci terapeutici innovativi. Tra le attività principali del Laboratorio vi è la caratterizzazione della funzione della proteina SEPN1 (Selenoproteina N1), le cui mutazioni sono causa di una serie di miopatie congenite definite miopatie legate a SEPN1. Il laboratorio è quindi focalizzato a determinare l'attività biochimica della suddetta proteina attraverso approcci quantitativi in vitro e in sistemi cellulari usando sensori redox e del calcio di ultima generazione.

Viene poi visitato del Dipartimento di Oncologia del Dott. Maurizio D'Incalci, il Laboratorio di Farmacologia Antitumorale – Unità di genomica Traslazionale, dove i commissari vengono accolti anche dal Dott. Sergio Marchini che rappresenta come il laboratorio in questione sia nato per migliorare le attuali conoscenze sulla complessità del programma genico che guida il processo di trasformazione neoplastica e condiziona la risposta terapeutica. Utilizzando le più recenti tecnologie in campo biomedico per generare informazioni genomiche ad alta densità (high-throughput) e una consolidata rete di collaborazioni, l'Unità di genomica Traslazionale si inserisce in un più ampio programma di ricerca traslazionale del Dipartimento stesso finalizzato a trasferire il più rapidamente possibile le scoperte fatte in laboratorio in ambito clinico arrivando ad un'ottimizzazione dei regimi terapeutici e della diagnosi di pazienti affetti da tumore. Le attività del laboratorio si basano prevalentemente su un approccio multidisciplinare in cui la generazione dei dati attraverso le più recenti strumentazioni (wet lab) è affiancata da un supporto bioinformatico per l'elaborazione e la conservazione dei dati (dry lab). Le attività del laboratorio possono essere articolate in tre principali filoni: attività di ricerca, diagnostica e gestione della banca biologica dei tessuti umani denominata "Pandora", che conserva biopsie di tumore ovarico, certificata ISO 9001:2015 per la raccolta conservazione e distruzione dei campioni biologici in ambito di ricerca scientifica.

Alla domanda posta dal prof. Novellino, viene risposto che la biobanca è stata costituita antecedentemente alla normativa che prevede una duplice.

Infine la commissione passa a visitare del Dipartimento di Ambiente e Salute del Dott. Roberto Faneli, il Laboratorio di Spettrometria di Massa che si occupa di tecnologie legate alla spettrometria di massa e delle loro applicazioni in campo ambientale e biomedico per la rilevazione delle piccole molecole volatili, dei metaboliti, dei farmaci o delle proteine. Tra le attività principali del laboratorio viene rappresentata la Spettrometria di Massa con la gestione della grande strumentazione: gas cromatografia e cromatografia liquida – spettrometria di massa (GC-MS e HPLC-MS), MALDI ed imaging a livello intra- ed inter-dipartimentale; lo sviluppo di metodologie analitiche basate sulla spettrometria di massa, metodologie originali per la misura di farmaci, droghe, ormoni, metaboliti, pesticidi e altri inquinanti in campioni biologici ed ambientali; i composti volatili, inquinamento olfattivo, aromi e vapori di sigarette elettroniche con metodi per lo studio dell'inquinamento olfattivo e l'Imaging con Spettrometria di Massa, sviluppo di metodologie per imaging di farmaci e metaboliti in tessuti biologici.

Infine, prima della pausa pranzo, si passa a visitare il Laboratorio di Chimica e Tossicologia dell'Ambiente del Dott. Emilio Benfenati che svolge attività di valutazione della tossicità delle sostanze presenti nell'ambiente e con possibile esposizione per l'uomo, finalizzate alla valutazione del rischio e mitigazione dell'impatto. Viene presentata alla Commissione la piattaforma internet per modelli in silico e read across: www.vegahub.eu le cui proprietà spaziano fra quelle tossicologiche (mutagenicità, cancerogenicità, tossicità dello sviluppo), ecotossicologiche (tossicità per il pesce, dafnia, ape, etc.), ambientali (persistenza nel suolo, acqua, sedimenti, degradazione, bioconcentrazione) e chimico-fisiche.

Dopo la pausa pranzo la commissione viene accompagnata a Ranica a Villa Camozzi presso il centro di ricerche cliniche per le malattie rare "Aldo e Cele Daccò" dove il Prof. Remuzzi introduce l'attività posta in essere in tale sede.

Il Prof. Remuzzi rappresenta alla Commissione come lavorano con riferimento ai trials clinici per le malattie rare. Pertanto delinea il disegno di uno studio clinico, gli aspetti regolatori e le fasi dello studio che va dall'identificazione dei pazienti, all'arruolamento e all'assegnazione del trattamento e al follow-up e alla raccolta dati. Quindi sono condotte attività di monitoraggio anche presso i centri partecipanti allo studio, vengono svolte analisi statistiche per poi addivenire alla diffusione dei risultati volti a migliorare la conoscenza e la possibilità di trattamento delle malattie.

Relativamente ai numeri principali del Centro di Malattie rare, il Prof. Remuzzi rappresenta come le richieste di informazioni da parte di pazienti, familiari e operatori sanitaria ammontano a circa 26.060, che i pazienti e i loro familiari di cui si conservano campioni biologici nella biobanca delle malattie rare sono 2.774, che le mutazioni genetiche trovate sono 676, i geni studiati sono 131 e che il Centro è in contatto con 333 associazioni italiane di pazienti e familiari.

Con riferimento, poi, alla visione della sede di Ranica per le malattie rare, viene precisato che l'obiettivo prefissato dal Mario Negri consiste nel trovare un possibile trattamento qualora le terapie tradizionali esistenti risultano essere troppo tossiche o quando la terapia è eccessivamente costosa o qualora sussistano più farmaci ma non si conosce né come usarli né per quale malattia o infine nel trovare nuovi trattamenti per le malattie ultrarare.

I casi di malattie rare sottomessi alla valutazione di un team multidisciplinare della sede di Ranica sono circa 11.419 (di cui il 34% lombardi e il 66% di altre regioni italiane) e il 13% dei casi menzionati non hanno diagnosi, 127 casi sono monitorati e 27 sono le nuove malattie individuate. Termina la presentazione il Prof. Remuzzi, infine, soffermandosi sulle scoperte più significative portate avanti dall'Istituto Mario Negri nell'ambito delle malattie rare.

Quindi la Commissione viene accompagnata a visitare il Laboratorio di Documentazione e Ricerca sulle Malattie Rare di Villa Camozzi della Dott.ssa Erica Daina che è nato con l'idea di riunire competenze diverse, accomunate dall'intento di aiutare i pazienti favorendo la disponibilità di informazioni aggiornate e l'avanzamento delle conoscenze. Dall'inizio delle attività si è costituito un archivio di dati sulle malattie rare, si sono svolti progetti di ricerca mirati per alcune di esse e si sono impegnati attivamente nel campo della divulgazione e della formazione. Il Laboratorio ha raccolto e conserva dati, materiale biologico e campioni di migliaia di pazienti e loro familiari affetti da quasi 1.000 diverse malattie rare, rendendo in tal modo possibile, per alcune delle malattie, la realizzazione di progetti di ricerca clinica.

Dal 2001 è il Centro di Coordinamento della Rete Regionale per le Malattie Rare in Lombardia, e collabora con l'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito della Rete Nazionale per le malattie rare. Al riguardo la Dott.ssa Daina precisa che la costituzione di reti regionali per i pazienti affetti da malattie rare risultano eccessivamente ristrette essendo invece preferibile istituire delle reti nazionali.

Viene poi rappresentato alla Commissione l'attività svolta dal laboratorio con particolare riferimento alle malattie renali rare. Pertanto tra i registri di patologia organizzati, quali strumenti non solo per raccogliere dati epidemiologici, ma anche per rispondere a quesiti complessi grazie alla disponibilità di dati clinici e al collegamento con Biobanche dedicate, viene evidenziato il Registro Internazionale per le Forme Familiari e Ricorrenti di SEU e PTT, nato nel 1996, che ha permesso di costituire la più ampia casistica a livello internazionale, dimostrando che il fenotipo clinico, la risposta al trattamento, la prognosi a lungo termine e l'outcome dell'eventuale trapianto di rene sono influenzati dalle diverse anomalie genetiche, fornendo in tal modo il razionale per nuove terapie. Viene evidenziato anche il Registro delle Glomerulonefriti Membranoproliferative e delle C3 Glomerulopatie mediante il quale è stato possibile portare a termine uno studio pilota per dimostrare l'efficacia del trattamento con un inibitore del complemento in forme particolarmente severe.

re, ponendo le basi per una nuova classificazione e per una più accurata previsione della prognosi in termini di progressione verso l'insufficienza renale terminale con necessità di dialisi.

I commissari proseguono la loro visita presso il Laboratorio di Immunologia e Genetica delle Malattie Rare della Dott.ssa Marina Noris, che si occupa principalmente dell'identificazione e della caratterizzazione funzionale delle alterazioni genetiche associate a malattie rare, in particolare la Sindrome Emolitico Uremica atipica (SEUa), la Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT), la Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP), la Glomerulopatia a depositi di C3 (C3G), la Malattia a Depositi Densi (DDD), la Glomerulopatia a depositi di fibronectina, la Sindrome Nefrosica Steroido-resistente, la malattia renale tubulo-interstiziale autosomica dominante UMOD-correlata e la malattia del rene policistico.

Vengono, infine, mostrati i 10 posti letto di day hospital e viene rappresentato che il Mario Negri, oltre a coordinare trials clinici, segue anche direttamente propri pazienti, utilizzando uno specifico sistema che permette loro di gestire tutte le fasi, con le varie visite, ambulatori ecc, dei pazienti accolti dall'Istituto nonché di raccogliere i campioni dei vari pazienti.

La visita poi prosegue presso l'ulteriore sede del Mario Negri, il Centro di Anna Maria Astori, Kilo-metro Rosso di Bergamo.

In tale sede i commissari vengono accompagnati presso il Laboratorio di Terapia Genica e Riprogrammazione Cellulare (Km Rosso, Bergamo) della Dott.ssa Susanna Tomasoni, che si occupa dello sviluppo di nuove tecnologie per lo studio delle malattie renali rare, con l'obiettivo di ottenere modelli in vitro di malattia per identificare i meccanismi molecolari alla base della malattia rara e sviluppare nuove terapie farmacologiche. Tali studi sono affiancati dall'analisi del tessuto renale, sia in pazienti che in modelli sperimentali, mediante tecniche di microscopia elettronica avanzata a scansione e a trasmissione. Tra le principali attività di ricerca del Laboratorio, vi è quella di generare cellule pluripotenti indotte (iPSC) a partire da cellule adulte (PBMC-monociti del sangue) di pazienti affetti da malattie rare e sviluppare protocolli differenziativi per ottenere progenitori renali, podociti e cellule endoteliali. In tal modo si consente di creare dei modelli in vitro della malattia rara e di studiare le alterazioni molecolari alla base della patologia. Da ultimo, poi, è stata messa a punto la tecnica di manipolazione del genoma CRISPR/Cas9, che ha permesso di correggere la mutazione genica in cellule iPS derivate da pazienti con malattie rare. Le cellule iPS corrette saranno confrontate da un punto di vista genotipico e fenotipico con le cellule iPS del paziente non corrette, permettendo in tal modo di valutare l'impatto della mutazione genica nello sviluppo della malattia rara. L'attività del laboratorio prevede inoltre studi di microscopia avanzata del tessuto renale proveniente da pazienti affetti non solo da malattie renali primarie ma anche da malattie rare o da modelli sperimentali con l'obiettivo di creare il primo atlante di microscopia elettronica a scansione di patologia renale.

Infine la visita termina presso il Laboratorio di Organ Regeneration (Km Rosso, Bergamo) del Dott. Christodoulos Xinaris che si occupa di sviluppare nuovi approcci terapeutici per rigenerare tessuti e organi attraverso l'utilizzo di cellule staminali. Le linee di ricerca di tale Laboratorio sono la generazione di tessuti renali umani tridimensionali (organoidi) con l'anatomia tipica di un tessuto renale in grado di filtrare il sangue, riassorbire a livello tubulare le macromolecole filtrate, e produrre e secernere eritropoietina nonché la costruzione di strutture tubulari epiteliali renali complesse e funzionanti partendo da cellule di paziente, isolate dal rene o pluripotenti indotte (hiPSCs), mediante tecnologie e sistemi di coltura tridimensionale.

3. Incontro di sintesi riservato ai Commissari e Conclusioni

L'esame della documentazione predisposta dall'amministrazione dell'IRCCS e sottoposta alla commissione, la presentazione dell'Istituto svolta durante la seduta plenaria e la successiva presentazione dei responsabili dell'attività di ricerca, i colloqui individuali durante la visita e l'ispezione diretta delle strutture hanno permesso ai commissari di formarsi una opinione sulla tipologia delle attività dell'Istituto, sull'entità degli spazi e sul personale, e sull'attività di ricerca nell'ambito delle diverse linee.

L'Istituto, distribuito su tre sedi (Milano - sede legale, Bergamo e Ranica) dispone di adeguate strutture, articolate in numerosi laboratori di ricerca e locali di supporto, in conformità alle esigenze delle linee di ricerca e dei rispettivi dipartimenti. Le varie strutture si trovano in ottimo stato di manutenzione e di pulizia, nel rispetto dei requisiti igienico-sanitari. Le sedi sono altresì dotate di un ampio parco attrezzature appartenenti alle tecnologie più avanzate, per far fronte alle esigenze della ricerca corrente e finalizzata, nell'ambito della mission dell'Istituto. Dall'ampia attività scientifica, che trova riscontro nelle riviste scientifiche internazionali più rinomate, si evince altresì che l'Istituto dispone di un adeguato organico multiprofessionale particolarmente qualificato per lo svolgimento delle singole attività di ricerca di base.

La governance dell'attività di ricerca, sia a livello di vertice che dipartimentale e dei singoli laboratori risulta essere svolta in maniera impeccabile.

Tra le varie strutture visitate, la commissione è stata favorevolmente colpita dall'organizzazione della mouse clinic che certamente rappresenta uno standard importante per il sistema di ricerca biomedico italiano. Inoltre, la dotazione tecnologica è all'avanguardia sia per quanto riguarda le strumentazioni per le analisi fisiologiche che per quanto riguarda l'imaging avanzato che si è recentemente arricchito di cryo-probe per il sistema RMN a 7 tesla potenziandone ulteriormente la sensibilità nel modello sperimentale murino.

La commissione ha apprezzato il notevole know how dell'Istituto. In particolare, nelle sedi di Bergamo si è constatato la disponibilità di un notevole armamentario bioinformatico associato alla possibilità di implementare modellistiche cellulari e molecolari molto sofisticate.

Relativamente agli aspetti economico-finanziari, la Commissione, pur apprezzando la notevole capacità dell'Istituto di attrarre risorse, peraltro anche da variegate fonti di finanziamento (oltre l'utilizzazione dei fondi di ricerca ministeriali), raccomanda, tuttavia, all'Istituto di voler procedere alla stesura di un piano inteso al raggiungimento di un equilibrio di bilancio, in ottemperanza alle prescrizioni della normativa vigente a tale riguardo.

Poiché l'Istituto non svolge specifica attività clinica, la commissione ritiene opportuno che l'Istituto Mario Negri prenda in considerazione di integrare nelle sue attività di ricerca la notevolissima attività clinica nell'ambito delle malattie renali praticata ad altissimo livello dal gruppo di Bergamo diretto dal Prof. Remuzzi. Quest'ultima è certamente un vanto della medicina italiana per i notevoli riconoscimenti internazionali che le sono stati attribuiti. L'integrazione potrebbe essere realizzata mediante una convenzione con gli Ospedali Riuniti di Bergamo.

Con particolare riguardo ai numerosi trials clinici disegnati e proposti dal Mario Negri, la commissione auspica che l'Istituto non si limiti esclusivamente a svolgere la funzione di CRO con un'attività di coordinamento, ma che possa avere un ruolo attivo nel reclutamento e monitoraggio di almeno di una parte di pazienti arruolati.

Per quanto attiene le linee di ricerca la commissione apprezza l'attività scientifica svolta, la descrizione delle linee di ricerca e l'elenco dei lavori scientifici contenuti nella documentazione presentata nonché i colloqui diretti con i responsabili dei laboratori di ricerca che hanno permesso alla Commissione di verificare come le attività condotte siano numericamente rilevanti e di elevata qualità.

Al riguardo la Commissione rileva come l'attività di ricerca svolta dall'Istituto con particolare riferimento alle malattie renali sia notevole tanto che l'Istituto è risultato vincitore di grant competitivi nella nefrologia, pertanto si ritiene che la medesima attività di ricerca meriterebbe di essere trattata non solo come una branca delle malattie rare ma come una delle tematiche principali dell'Istituto.

Al contempo per quanto riguarda la farmacologia e sperimentazione clinica sulle malattie ambientali, si rileva come l'attività posta in essere dall'Istituto sembri più orientata ad un monitoraggio sistematico, mediante metodiche di analisi chimica tossicologica ambientale, della eventuale presenza di sostanze inquinanti, piuttosto che alla verifica di come specifici e determinati inquinanti possano influenzare, a livello biofarmacologico e tossicologico, i determinanti di specifiche patologie. Pertanto la commissione è dell'opinione che occorrerebbe un adeguamento dei contenuti delle attività di ricerca posti in essere dall'Istituto al fine di realizzare una migliore corrispondenza con quanto previsto dall'attuale disciplina di riconoscimento, citata in premessa, che prevede lo sviluppo di aspetti bio-farmacologici e clinici.

La commissione ritiene, tuttavia, che l'attuale riconoscimento nell'area dell'attività di ricerca nelle tre linee rispettivamente concernenti le malattie neurologiche, rare ed ambientali, non sia pienamente rispondente alle specifiche competenze di ricerca presenti nell'Istituto. Infatti, la commissione auspica fortemente che le malattie renali possano diventare una delle tematiche principali dell'Istituto alla luce dell'eccellenza internazionalmente riconosciuta dello studio, diagnosi e cura delle malattie renali.

Sulla base di quanto finora esposto e con l'invito a voler tenere conto delle osservazioni e suggerimenti esplicitamente formulati, ivi comprese le esigenze di bilancio sopra specificate, la Commissione è dell'opinione che si possano ritenere soddisfatte le premesse di natura scientifica e organizzativa, affinché all'Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri" presso la sede di Milano, via La Masa 19, di Bergamo e di Ranica (BG) presso il Centro di ricerche cliniche per malattie rare Aldo e Cele Daccò, sia confermato il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) nell'ambito dell'area di "Farmacologia e sperimentazione clinica sulle malattie neurologiche, ambientali e rare".

Prof. Giuseppe Lembo _____ Data _____

Prof. Ettore Novellino _____ Data _____

Dott. Karl Albert Kob _____ Data _____