



Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori



Regione
Lombardia

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Il Piano Strategico della Ricerca 2022-2024

3° relazione sullo stato di avanzamento e proposta di
proroga e integrazione per il 2025

a cura della Direzione Scientifica

Dott. Giovanni Apolone

INDICE

PREMESSE	3
1. SINTESI DELLE INIZIATIVE E ATTIVITA' DEL TERZO ANNO	4
2. AGGIORNAMENTO DISPONIBILITA' FINANZIARIA DEL FONDO PER LA RICERCA ISTITUZIONALE	13
3. PROGRAMMAZIONE E PRIORITÀ 2025	15

PREMESSE

La Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei tumori (INT) in data 25 febbraio 2022 con Delibera n. 12F ha approvato ***il Piano Strategico della Ricerca 2022-2024*** proposto dalla Direzione Scientifica che individua le priorità della Ricerca in INT e le relative linee di intervento in una prospettiva di sviluppo di tre anni dal 2022 al 2024.

Il presente documento è inteso a presentare al Consiglio di Amministrazione:

- 1) Sintesi delle iniziative e attività svolte nell'ambito del Piano a chiusura del triennio
- 2) Aggiornamento della disponibilità finanziaria del Fondo per la Ricerca istituito nell'ambito del Piano
- 3) Proposta di proroga e di integrazione al Piano di iniziative per il 2025

Il prossimo Piano Strategico della Ricerca 2026-2028 sarà preparato a cura per prossimo Direttore Scientifico, la cui nomina da parte del Ministero della Salute è attesa per la fine del 2025.

1. SINTESI DELLE INIZIATIVE E ATTIVITA' DEL TERZO ANNO (2024)

Gli interventi strategici specifici proposti a sostegno del programma per il 2024 sono riferiti alle 5 priorità di intervento:

1. *Programmazione e governance della ricerca*
2. *Organizzazione dell'area Ricerca e del personale dedicato*
3. *Sviluppo e attività partecipative internazionali e nazionali*
4. *Progettazione e implementazione di progetti di ricerca organizzativa e su nuove tecnologie*
5. *Sviluppo di un piano coordinato per la comunicazione e divulgazione scientifica*

Di seguito si riportano le principali azioni intraprese nel 2024 per ciascuna priorità.

1.1 Programmazione e governance della Ricerca

Per le attività di *governance* della ricerca, il Direttore Scientifico si è avvalso dei seguenti organismi a sostegno degli strumenti di intervento e relative iniziative descritte nei paragrafi successivi.

- il **Consiglio della Direzione Scientifica**, rinnovato nella composizione a seguito dell'approvazione del Piano di Organizzazione Aziendale Strategico (POAS) del 2022;
- l'**Internal Review Board** per gli studi clinici, il quale fornisce un'attività di verifica della qualità scientifica e della rilevanza delle sperimentazioni cliniche di intervento prima che siano sottomesse al Comitato Etico. Con l'entrata in vigore del Regolamento Europeo n. 536/2014 questa tipologia di studi deve essere sottomessa agli organi regolatori ed al Comitato Etico territoriale competente tramite piattaforma CTIS. Dal 7 giugno 2023 sono divenuti operativi i 40 Comitati Etici Territoriali (CET) italiani e l'INT fa riferimento al CET Lombardia 4 per tutti gli studi promossi da INT e quelli nei quali INT è centro coordinatore. Queste modifiche hanno reso necessaria una revisione delle attività dell'IRB istituzionale che da allora valuta solo gli studi di intervento da sottomettere al CET Lombardia 4 promossi da INT.
- l'**Advisory Board della Direzione Scientifica**, stabilito con il precedente PSR, e oggetto di una prima revisione alla fine del 2022, è stato integrato ulteriormente con l'inserimento di 16 giovani ricercatori sperimentali e clinici, per un totale di 44 componenti. Nel 2023 ai 4 gruppi di lavoro è stato aggiunto un quinto dedicato alla Qualità e Integrità della Ricerca nel quale è confluito il gruppo di lavoro precedentemente stabilito dal Direttore Scientifico. Nel 2024 l'Advisory Board ha fornito un supporto critico e costruttivo-propositivo in materia di comunicazione e divulgazione scientifica, nella revisione scientifica di proposte di progetti e relazioni di avanzamento o chiusura degli stessi, nella diffusione e applicazione del Codice di Condotta per l'integrità della ricerca come richiesto dal D. Lgs n. 200/2022.
- A partire dal 2023 il Direttore Scientifico si avvale dello **Scientific Advisory Board Esterno (SAB)**, previsto nel nuovo Statuto e stabilito, in accordo con le richieste di OECI formalizzate nel piano di miglioramento, con decreto N. 129-DG del 15/03/2023. Il SAB è composto da 5 esperti di cui 4 internazionali e 1 italiano.

Di seguito vengono descritte le iniziative intraprese nel corso del 2024, suddivise in base alla tipologia di strumento di intervento.

a) **Le linee di ricerca istituzionale e i Bandi Ricerca Istituzionale competitivi:**

A ottobre 2024 è stata inviata al Ministero della Salute la nuova proposta di programmazione per il triennio 2025-2027. Le attività di ricerca della Fondazione sono organizzate in 4 linee di ricerca istituzionale che rappresentano l'ideale continuazione ed evoluzione della programmazione del precedente quadriennio.

1. PREVENZIONE PERSONALIZZATA E DIAGNOSI PRECOCE
2. MEDICINA DI PRECISIONE E INNOVAZIONE TECNOLOGICA

3. APPROCCIO DIAGNOSTICO, TERAPEUTICO E RIABILITATIVO ALLA COMPLESSITÀ DEI TUMORI RARI E DEI PAZIENTI FRAGILI ONCOLOGICI
4. RICERCA CLINICA, SANITARIA E DI OUTCOME

Le linee di ricerca rappresentano uno strumento di programmazione con l'obiettivo di governare lo sviluppo di vecchie e nuove progettualità facendole convergere in queste quattro tematiche portanti. Nella seconda metà del 2024 c'è stato un avvicendamento dei Coordinatori della Linea 3. Il Dott. Pasquali, assunto la direzione della s.c. Farmacologia Molecolare, è stato sostituito dalla Dott.ssa Elena Jachetti, ricercatrice presso la s.c. Immunologia Molecolare con competenze sperimentali e pre-cliniche, selezionata sulla base del CV tra quattro ricercatori auto-candidatisi. Ai Coordinatori è affidata la responsabilità di selezionare le progettualità da finanziare nel triennio 2023-2025 e di provvedere al monitoraggio dei progetti istituzionali che afferiscono a ciascuna linea. L'elenco degli otto coordinatori è riportato nell'allegato A.

Nell'ottica di considerare le linee lo strumento per la pianificazione e il coordinamento della ricerca, è stata perciò data continuità all'iniziativa di supporto economico delle 4 linee destinando risorse del 5 per mille pari a € 2.000.000 all'anno per 3 anni. Sulla base di un bando per la selezione competitiva di progetti di ricerca, aperto a tutti i ricercatori della Fondazione, sono stati finanziati 22 progetti di durata triennale e 23 progetti da 18 mesi per la realizzazione di *proof of concept*, per un impegno di spesa per il 2024 pari a € 1.972.020,00 (Decreto n. 307-DG del 13/5/2024). L'impegno previsto per il 2025 è pari a € 1.025.380,72. Nella seconda metà del 2024, è stato inoltre pubblicato un secondo bando per il finanziamento di progetti di ricerca di durata massima biennale, con un focus specifico su alcune tematiche quali l'esposoma, la plasticità cellulare, l'insorgenza precoce dei tumori, le neuroscienze e il cancro, nuovi modelli preclinici e strategie innovative di cura. Alla scadenza del bando sono pervenute 65 proposte progettuali suddivise tra le 4 linee. Le proposte progettuali pervenute sono state sottoposte a peer review da parte dei coordinatori di linea e, conseguentemente, sono stati selezionati per il finanziamento 34 progetti, 27 della durata biennale e 7 della durata di 18 mesi, per un impegno totale di spesa di € 2.100.898 circa che partiranno nella prima metà del 2025 (Allegato B).

È proseguito il monitoraggio dei 3 progetti vincitori del Bando per la valorizzazione della Ricerca Istituzionale (BRI) 2021, partiti nel 2022, a carattere multidisciplinare in cui le attività cliniche e precliniche sono estrinsecate dalla presenza contemporanea di un PI e un co-PI con competenze complementari. La terza ed ultima rata di finanziamento è stata assegnata per un totale pari a € 1.160.607,61.

b) Programmi Speciali della Direzione Scientifica:

“Metabolismo e Meccano-biologia dei tumori umani: nuova frontiera della ricerca oncologica di base, traslazionale e clinica”. Grazie all'esperienza dei due Istituti il programma si propone di studiare a livello preclinico vie di segnalazione responsabili del controllo delle proprietà metaboliche e meccaniche delle cellule tumorali primarie o metastatizzanti, con l'intento di identificare e validare biomarcatori metabolici e meccanici come predittivi di risposta a terapie antitumorali tradizionali.

Il piano di spesa approvato prevede un cofinanziamento al 50% di INT e IFOM. Le risorse finanziarie a supporto, per INT pari a € 1.285.533,00 per tutta la durata del programma, sono state individuate nel contributo 5xmille ricerca sanitaria anni 2018 e 2020. Fa parte integrante del programma la condivisione di spazi di laboratorio presso IFOM e il noleggio di strumentazione dedicata. Una serie di incontri operativi organizzati con tutti gli Uffici coinvolti ha portato alla stesura e alla stipula dell'accordo di programma inter-istituzionale che disciplina l'acquisizione delle tecnologie necessarie e la gestione degli scambi di personale tra i due Istituti. L'accordo, firmato nel mese di luglio del 2023 (Determina n. 29-F del 17/07/2023), ha

permesso di avviare il processo di acquisizione delle strumentazioni (Incucyte 3S e Incucyte 5S) che verrà ultimato nel corso del 2025 (SeaHorse XPro).

c) Progetti Strategici della Direzione Scientifica:

Data Warehouse- In INT è operativa dal 2018 la piattaforma del **Data Warehouse** (DWH) finalizzata alla gestione dei dati sanitari e di ricerca dei pazienti in cui quotidianamente convergono dati clinici raccolti da diversi applicativi istituzionali. Nel corso del 2024 è proseguito il progetto **“Il DWH 2.0: mantenimento, integrazione, armonizzazione e diffusione”** finanziato con fondi 5x1000 dal 2021, di cui si possono sintetizzare le seguenti attività:

- **RACCOLTA NUOVI DATI:** nel corso del 2024 sono state create nuove procedure di download automatico dal nuovo database di sala operatoria ORMAWEB;
- **SFRUTTAMENTO DEI DATI DISPONIBILI ed ESTRAZIONE DI NUOVI DATI:** nel corso del 2024 è proseguita la predisposizione di eCRF in RedCap per studi clinici no-profit con download automatico da DWH dei dati di laboratorio e Recist, se presenti, e inoltre è attiva la piattaforma DWH4TRIAL che mira a facilitare la predisposizione delle fatture dei trial profit;
- **ARMONIZZAZIONE DEI DATI:** il DWH è trascodificato secondo il modello dati OMOP (<https://www.ohdsi.org/data-standardization/>) e, nel corso del 2024, INT ha partecipato allo studio internazionale MegaStudy “Impact of Drug Shortages on the Use of Medicines Across 52 Real-World Data Sources and 18 Countries in Europe and North America” e ha avviato i lavori per due studi multicentrici italiani;
- **DIFFUSIONE DEI DATI:** nel corso del 2024 sono state effettuate oltre 140 estrazioni dati per richieste dei ricercatori INT. Ad esempio il DWH è stata la fonte da cui sono state estratti dati e indicatori necessari per rinnovare il processo di Patient Blood Management dell’istituto. Inoltre il DWH è attivamente coinvolti in progetti europei su tumori rari solidi degli adulti (rete EURACAN) e sui tumori degli adolescenti e dei giovani adulti.

Progetto CHINT-Il progetto, partito nel 2022, è nato con l’intento di sostenere un’indagine conoscitiva a valenza strategica sui fattori di rischio per il cancro nella comunità cinese di Milano, una popolazione fragile con scarsa attenzione alle pratiche di prevenzione. Si sono studiati gli stili di vita, lo stato nutrizionale e le attitudini verso i servizi di prevenzione e cura offerti dal nostro sistema sanitario in un campione di cittadini di origine cinese residenti in Lombardia che gravitano intorno all’area metropolitana di Milano. Al 31/12/2024 lo studio ha concluso il reclutamento con 612 volontari cinesi ritenuti in possesso dei criteri di inclusione. Nel corso dell’ultima giornata di reclutamento (9/12/2024) è iniziata presso i volontari e le associazioni cinesi, la campagna di promozione di due progetti pilota finanziati dalla Joint Action Prevent NCD che coinvolgeranno la popolazione cinese. Dopo i controlli di qualità, il report finale sulle attività ed i risultati principali di CHINT è previsto per la fine di Gennaio 2025.

Progetto PUSH (Pushing Ultra-rare Sarcoma towards Hope) - Il progetto mira a creare una piattaforma collaborativa internazionale per promuovere a livello mondiale studi clinici e ricerca traslazionale nel campo dei sarcomi ultra-rari, come modello applicabile in futuro a tutti i tumori rari e ultra-rari. L’idea progettuale, partita negli ultimi mesi del 2023, è stata sviluppata a partire dal gennaio 2024 su tre principali linee di azione:

1. **Implementazione del consorzio PUSH:** È stato definito l’executive committee, composto da numerosi stakeholder, tra cui l’INT, associazioni di pazienti, enti di beneficenza come Anticancer Funds, e rappresentanti di istituzioni internazionali di rilievo, tra cui Memorial Sloan Kettering, Dana-Farber Cancer Institute, Royal Marsden, ecc. Il comitato si riunisce virtualmente ogni due settimane per definire:

- Un *consortium agreement* globale che regolamenti le raccolte dati, studi osservazionali retrospettivi e prospettici, registri prospettici, studi di intervento, e studi traslazionali, in accordo con la normativa GDPR e, a partire dal 2025, in collaborazione con la Sarcoma Foundation of America.
 - *Piattaforme per la raccolta dei dati*, tra cui REDCUP.
 - *Working groups* di patologia, per coordinare la raccolta dei dati in ciascuna diversa istologia tra le 75 che costituiscono i sarcomi ultra rari, identificare le domande rilevanti da affrontare in ciascun istotipo, e promuovere studi traslazionali e clinici.
2. **Avvio delle discussioni con EMA, in collaborazione con EORTC e FDA** su come promuovere lo sviluppo di nuovi trattamenti per sarcomi ultra-rari, utilizzandoli come modello per i tumori rari in generale, e su come sviluppare piattaforme per la raccolta di dati/studi clinici adeguate per queste patologie.
 3. **Conduzione dei primi due studi retrospettivi internazionali su piattaforma REDCAP:** Gli studi, localizzati presso l'INT, riguardano il low-grade fibromyxoid sarcoma (LGFMS) / Sclerosing epithelioid sarcoma (SEF) (coinvolte 27 istituzioni internazionali) e i Rhabdomyosarcomi (RMS) pleomorfi e sclerosanti (coinvolte 25 istituzioni mondiali).

Nel 2025 è prevista l'apertura del primo studio osservazionale prospettico sui LGFMS/SEF e sui RMS, e l'avvio di un nuovo studio retrospettivo sui PECOMI. Il progetto proseguirà nel 2025 su tutte e tre le linee di sviluppo sopra indicate.

Progetto EUGENIA – Un progetto di screening precoce del tumore dell'ovaio che attraverso uno studio prospettico e monocentrico si propone di offrire uno screening multimodale mirato in popolazione selezionata per criteri di sintomatologia suggestiva e/o di familiarità. Outcome primario sarà l'identificazione di tumori ovarici in stadio precoce nella popolazione sottoposta a screening (FIGO I-II) e l'impatto a lungo termine dello screening sulla mortalità per tumore ovarico nella popolazione sottoposta a screening. Il progetto è suddiviso in più fasi. La fase attuale (studio pre-pilota) coinvolge i dipendenti del Comune di Milano che sono stati invitati ad aderire al Progetto tramite un'e-mail inviata ad Ottobre 2023. Lo studio è stato avviato, il reclutamento della fase pre-pilota è partito nel mese di settembre 2023 con l'invio di un questionario alla popolazione individuata. L'e-mail riportava il protocollo dello studio e un collegamento al sito web del progetto. È stato richiesto un consenso informato digitale e, nel caso in cui la donna avesse accettato di partecipare, sono stati somministrati online i due questionari per la stratificazione del rischio (questionario sulla familiarità e questionario sull'indice dei sintomi). Le pazienti classificate ad alto rischio sono state invitate presso il nostro Istituto per eseguire diversi test tra cui: dosaggio CA125, ecografia transvaginale, campionamento citologico cervicale per l'individuazione della mutazione p53, test del respiro e dosaggio della colina plasmatica. Le pazienti che hanno aderito allo studio compilando i questionari sono circa 300 e ne sono state valutate clinicamente i 2/3; è attualmente in corso la programmazione della valutazione delle restanti pazienti che si svolgerà nei prossimi mesi.

Sostegno allo studio **CAR-T cell therapy in mantle-cell lymphomas: a pilot investigator initiated trial** – (PI prof. Paolo Corradini). Lo studio PRIMACART si propone di esplorare l'attività di KTE-X19 in pazienti con MCL recidivato/refrattario in PR dopo un minimo di 6 mesi e non più di 12 mesi di Ibrutinib come agente singolo, con l'obiettivo di valutare il tasso di CR come *endpoint* primario. Il co-finanziamento della Direzione Scientifica è pari a € 100.000. Lo studio è stato approvato nel 2023 dal Comitato Etico per le Terapie Avanzate ed è stato aperto all'arruolamento presso entrambi i centri in aprile 2024. Lo studio proseguirà nel 2025 poiché ad oggi non è ancora stato arruolato nessun paziente.

d) Progetti di ricerca “intervallari”.

Si tratta di progetti a valenza innovativa e strategica presentati al di fuori dei tempi dei bandi competitivi (e perciò definiti “intervallari”), proposti da gruppi di ricercatori clinici o sperimentali (modalità bottom-up). I progetti “intervallari” gestiti dalla Direzione Scientifica, sono finalizzati a ottenere risultati preliminari per applicare a bandi per il finanziamento di progetti e studi più importanti. Nel corso del 2024 è stato riconosciuto il finanziamento di un unico progetto dal titolo -“Indagine conoscitiva sulla disfagia presso IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori Milano – studio osservazionale - PI Augusto Caraceni per un valore pari a € 40.000 (c.i.i. D/17/002)

e) Azioni a supporto della Ricerca Clinica Indipendente:

Per il potenziamento delle attività del Clinical Trials Center, è stata acquisita una piattaforma gestionale interfacciata con la cartella clinica elettronica e con gli applicativi in uso nei diversi uffici. Attraverso una serie di incontri con i diversi attori che concorrono al processo di approvazione, gestione amministrativa, monitoraggio e rendicontazione degli studi clinici, è stato possibile organizzare i diversi moduli della piattaforma secondo le varie esigenze. Nel 2023 la piattaforma è divenuta operativa e nel 2024 è stata personalizzata sulle necessità delle strutture coinvolte, così come presenti nel POAS, e sono stati inseriti i nominativi dei Principal Investigator. Sono stati caricati tutti gli studi pregressi e contestualmente sono state inserite tutte le nuove proposte ricevute, e sono stati inseriti i piani di spesa degli ultimi budget negoziati con gli sponsor. Anche il personale del TTO ha iniziato a negoziare i primi contratti attraverso la piattaforma.

Tutti i ricercatori clinici, PI di studi no profit sponsorizzati dalla Fondazione, sono stati supportati nella procedura per transitare tutte le sperimentazioni con farmaco dall’Osservatorio AIFA al nuovo portale Europeo (CTIS – clinical trial information system) o per concludere gli studi come richiesto da AIFA, procedendo con la compilazione e invio delle appendici 11 e 12.

Inoltre è stato effettuato un corso di formazione al fine di informare/aggiornare il Personale clinico sull’importanza di conoscere il protocollo di ricerca clinica (tempistiche, eventi avversi di particolare interesse, correlazione farmaco/evento avverso), sulla gestione del Consenso Informato, sulla raccolta e qualità dei dati richiesti dal protocollo di ricerca durante la visita medica (Patologie Concomitanti, Chirurgie e Terapie precedenti, eventi avversi e gradazione, terapie farmacologiche) e sulla gestione degli eventi avversi (AE e SAE).

La Direzione Scientifica nel corso degli anni si è impegnata a favorire le attività di ricerca dei ricercatori clinici, offrendo supporto economico a contratti per giovani medici o altro personale sanitario afferenti ad aree ritenute strategiche. Nel corso del 2024 la Direzione Scientifica si è impegnata a supportare totalmente o parzialmente personale afferente all’area sanitaria coinvolto in progettualità di ricerca. In particolare, per il 2024 sono stati sostenuti i costi dei contratti a tempo determinato per tre dirigenti medici, contratti per due collaboratori radiologi, un collaboratore medico, un infermiere di ricerca per un totale di € 374.647,00 con le risorse del Fondo per la ricerca e € 54.000,00 da altra tipologia di risorse nella disponibilità della Direzione Scientifica.

È stato inoltre garantito supporto economico allo studio no profit monocentrico di Fase II promosso da INT "Activity of Pembrolizumab plus Enfortumab Vedotin in Collecting Duct and Renal Medullary Carcinoma", acronimo REPRINT, per l’acquisto di uno dei due farmaci, il cui costo previsto è di € 358.000 su 3 annualità. Lo studio è stato approvato dal CET a dicembre 2024 e le attività partiranno da febbraio 2025. La Direzione

Scientifica ha inoltre supportato l'acquisto di farmaci off label per un valore pari a € 157.351,00 (€ 1.555,00 nel 2024 e € 155.795,00 nel 2025)

f) Innovazione organizzativa e tecnologica:

La Direzione Scientifica a partire dal 2021 ha destinato risorse provenienti da diverse fonti per un programma di sostegno all'aggiornamento della strumentazione scientifica dei laboratori. In particolare è stato creato un fondo per la strumentazione di piccola e media complessità grazie a risorse provenienti dalla successione in morte della signora Maria Amelia Frozza. Tale strategia è stata adottata per andare incontro ad una rilevante criticità per acquisire apparecchiature di dotazione corrente, tenendo in considerazione lo stato delle apparecchiature disponibili; le acquisizioni sono state programmate secondo criteri di priorità concordati con i direttori dei Dipartimenti di ricerca dopo analisi del fabbisogno. Grazie al Fondo piccola strumentazione, nel 2024 è stato dunque possibile acquisire un elaboratore di immagini in chemiluminescenza (Chemidoc), un estraattore acidi nucleici e uno spettrofotometro Nanodrop per una spesa totale di € 76.963,48.

Nell'ambito dell'analisi dei dati generati da esperimenti omici, la bioinformatica riveste un ruolo essenziale, e, pertanto, è necessario prevedere il rafforzamento e sostentamento di un team di bioinformatici al servizio della ricerca clinica e preclinica. Risorse provenienti da fondi 5xmille pari a € 350.000,00 sono state dedicate al supporto economico di contratti di durata triennale per il personale del team, costituito da ricercatori e collaboratori che, lavorando a stretto contatto con ricercatori di varie discipline, forniscono supporto e guida in ogni fase dei progetti di ricerca, dalla progettazione sperimentale all'analisi dei dati e alla loro interpretazione, nonché alle attività del Molecular Tumor Board istituzionale.

1.2 Organizzazione dell'Area ricerca e del personale dedicato

a) Il Piano Organizzativo Aziendale Strategico 2022-2024

Il Piano Organizzativo Aziendale Strategico (POAS) è lo strumento di programmazione con il quale la Fondazione INT definisce la sua *mission* e la sua *vision*, nonché l'assetto organizzativo con cui vengono declinati ruoli e funzioni per il perseguimento della strategia e degli obiettivi di cura e ricerca nel contesto del servizio sanitario nazionale e regionale.

Il Piano Organizzativo Aziendale Strategico (POAS), approvato dal CdA il 25 maggio 2022, è stato ratificato dalla Regione ed è entrato nella sua fase attuativa a fine anno. Nel 2023 è stata definita la nuova pianta organica della ricerca, come il numero di persone con contratto di lavoro a tempo determinato e indeterminato con la Fondazione, integrato con il numero delle persone con contratti libero professionali e borse di studio, a completare il fabbisogno di personale necessario per mantenere la performance di ricerca della Fondazione. Nel 2024 si è espletata la selezione per conferire l'incarico di Direttore f.f. della struttura complessa Farmacologia Molecolare, vacante per il pensionamento della precedente Direttrice.

b) Percorsi carriera per ricercatori e personale di supporto alla ricerca

Nel 2024, in applicazione del regolamento, sono state effettuate le valutazioni annuali di prima e seconda istanza del personale della ricerca sanitaria; è stata inoltre valutata la performance individuale dei ricercatori per l'attribuzione della premialità correlata all'eccellenza delle performance, a valere su risorse della Ricerca Corrente e del contributo ministeriale ex Legge n. 205/2017.

L'articolo 3-ter del DL n° 51 del 10.5.23 convertito con Legge n° 87 del 3.7.2023 ha indicato i criteri per la stabilizzazione a tempo indeterminato del personale inquadrato con Contratto a tempo determinato c.d.

Piramide. In base a tali parametri si è proceduto con la stabilizzazione dei ricercatori sanitari (n. 67 unità) e dei collaboratori professionali di ricerca sanitaria (n. 40 unità), per un totale n. 107 unità, in possesso dei requisiti di legge nel rispetto della L. 87/2023 e della circolare trasmessa dal Ministero. La stabilizzazione ha avuto come decorrenza la data del 1° aprile 2024. Le risorse per tale stabilizzazione sono a valere sul contributo del Ministero della Salute Legge 205/2017 (c.d. Piramide). Successivamente è stato definito il numero di ulteriori aventi diritto alla stabilizzazione in base al raggiungimento dei criteri nella misura di 11 Collaboratori che saranno stabilizzati nei primi mesi del 2025. Entro la fine del 2025 sarà espletata una ulteriore procedura di stabilizzazione che riguarderà i ricercatori e collaboratori che avranno maturato i requisiti.

Nel febbraio 2024 è stato sottoscritto il CCNL Comparto sanità – sezione del personale del ruolo della ricerca sanitaria e delle attività di supporto alla ricerca sanitaria. Si è pertanto reso necessario avviare le attività per definire le modalità e i criteri per l'applicazione del contratto in merito all'attribuzione dei differenziali economici di professionalità ai collaboratori professionali di ricerca sanitaria e degli incarichi di funzione sia ai ricercatori che ai collaboratori professionali di ricerca sanitaria. In collaborazione con la Direzione Amministrativa e la s.c. Risorse Umane sono state avviate le attività per la definizione dei criteri di attribuzione e dei fondi destinati. Nell'ottica di un percorso collaborativo e di networking, il lavoro è stato condiviso con le Direzioni Scientifiche e le Direzioni Amministrative degli altri 4 IRCCS pubblici lombardi.

1.3 - Sviluppo e attività partecipative internazionali e nazionali

Nell'ottica di un rafforzamento e consolidamento della presenza istituzionale nel panorama europeo, è stata promossa ed incentivata la partecipazione dei ricercatori alle numerose call pubblicate nell'ambito del programma quadro Horizon Europe per tutto il 2024, nonché intensificata la presenza di figure istituzionali in diversi tavoli e gruppi decisionali. Il Direttore Scientifico, oltre ad essersi insediato come Presidente di OECl, dal 1° giugno 2023, si conferma membro attivo dei Boards della Cancer Mission, nominato dal Ministero della Salute e dal MUR rappresentante nazionale del sottogruppo "Cancer" nel Mission Board e nel sottogruppo SGPP sul cancro.

L'Istituto è rappresentato in OECl (lead del Working Group su outcomes research), ESMO (steering committees di alcuni Working Groups), EAPC, e tre European Reference Networks: EURACAN (tumori rari), GENTURIS (predisposizioni genetiche) e PAEDCAN (tumori pediatrici).

Nell'ambito del programma quadro **Horizon Europe**, INT è coinvolto in qualità di coordinatore in 3 progetti finanziati (I3LUNG, IDEA4RC, TETRIS), in 7 progetti in qualità di partner e in un progetto come *affiliated entity*.

INT ha ricevuto finanziamenti anche nell'ambito della **Mission Cancer** di Horizon Europe con 1 progetto a coordinamento "EUonQOL", che coinvolge più di 40 centri e organizzazioni a livello europeo, e la partecipazione, in qualità di partner, ad altri 5 progetti che affrontano sia tematiche legate alla creazione di reti ed infrastrutture transnazionali, sia studi clinici di ampio respiro su patologie oncologiche ad alto impatto.

INT è coinvolto anche in 4 progetti finanziati nell'ambito del PROGRAMMA **EU4HEALTH** (un progetto a coordinamento: ELISAH) e partecipa al consorzio vincitore della Call for Tender: "Study on the quality of life of cancer patients and survivors".

INT è coordinatore anche della nuova Joint Action on Network Expertise (JANE 2), finanziata nell'ambito della EU4HEALTH –JA. Follow up di JANE, il progetto vedrà l'attivazione e l'implementazione di 7 reti di expertise coinvolgendo esperti e attori politici in un consorzio di 121 enti in 29 Stati.

INT è partner in altre quattro Joint Actions, rispettivamente su: creazione di un network di *comprehensive cancer centers*; prevenzione primaria, secondaria e terziaria di patologie non trasmissibili; riutilizzo secondario dei dati; programmi di screening oncologico.

Al 31/12/2024 INT partecipa a 46 progetti finanziati o co-finanziati dalla Commissione Europea.

INT è stato promotore della creazione (e candidato per la gestione) di due nuove task forces in Cancer Core Europe, Radioterapia ed Intelligenza Artificiale, che vedranno la luce nel 2025. Sono stati arruolati i primi pazienti INT nel Basket of Baskets trial ed è in valutazione da ottobre 2024 la partecipazione della s.c. OM2 in un nuovo studio su pazienti affetti da sarcoma. Referenti del Data Warehouse e dell'unità di Fasi 1 sono coinvolti nella valutazione di fattibilità di ingresso dell'Istituto come partner nel Virtual Data Center che CCE sta finalizzando con il supporto del Paris-Saclay Cancer Cluster. Infine, ricercatori INT hanno partecipato in modo attivo alle attività dei gruppi di lavoro in Imaging (attivazione della piattaforma di condivisione federata di immagini Kaapana in INT, partecipazione a studi di analisi di dati radiomici) e Cancer Prevention (evento di lancio ad Amsterdam a novembre 2024).

L'Istituto ha ospitato due eventi organizzati nel contesto di CCE. Il primo a gennaio - un workshop per 24 giovani investigatori e ricercatori sulla tematica della prevenzione primaria, secondaria e terziaria (programma Trytrac – Training Young Leaders in Cancer Research) - e a febbraio 2024 l'Istituto è stato sede dell'Annual Meeting del network, con 110 partecipanti per due giorni di aggiornamenti in plenaria e gruppi di lavoro.

L'Istituto è particolarmente attivo nei programmi di formazione promossi da Cancer Core Europe. Nel 2024 INT è stato rappresentato da 5 partecipanti e 2 relatori alla Summer School in Translational Cancer Research (6-11 ottobre), un evento organizzato con il supporto dello staff della Direzione Scientifica. Cinque ricercatori INT (L. Sorrentino, A. Cicchetti, A. Prelaj, V. Doldi, E. Daveri) sono stati selezionati per partecipare al programma di workshop semestrali TRYTRAC che si svolgerà tra il 2025 e il 2028. Nel 2025 è previsto l'avvio di due programmi di scambi di visiting scientists supportato da CCE, rispettivamente per giovani post-doc preclinici e per personale clinico / radiologico / chirurgico.

Infine con l'iniziativa Mobilità internazionale, la Direzione Scientifica supporta i ricercatori che vogliono svolgere un breve periodo all'estero per un progetto di ricerca nel campo della ricerca di base, traslazionale e clinica, oppure a ricercatori stranieri che intendano svolgere un periodo di formazione, partecipando a progetti collaborativi in INT. Nel 2023 sono state approvate 3 richieste e nel 2024 ne sono state approvate 5.

Network nazionali:

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO. Nell'ambito delle attività di networking di Alleanza Contro il Cancro, la Direzione Scientifica ha partecipato attivamente ad una survey volta ad identificare le priorità di Ricerca attuali e future degli IRCCS italiani, analizzando i dati pervenuti da 21/27 IRCCS coinvolti.

PNC-PNRR Terapie Avanzate: L'Istituto è Spoke di I° livello del Progetto LSH-TA, coordinato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e finanziato il Piano Nazionale Complementare (PNC) al Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). Il progetto si pone l'obiettivo di creare una rete nazionale di centri di eccellenza per la ricerca sulle terapie avanzate. INT è leader dell'area tematica dedicata allo sviluppo di terapie con cellule geneticamente modificate per il trattamento del cancro.

PNC-PNRR Trasferimento Tecnologico: L'Istituto è coinvolto, come spoke di II livello, nel progetto *PerfeTTO*, la prima rete italiana composta da uffici di trasferimento tecnologico (TTO) nel settore delle Scienze della Vita finanziata con un investimento pubblico dal Ministero della Salute attraverso il Piano Nazionale Complementare (PNC) al Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)

1.4 Progettazione e implementazione di progetti d'innovazione organizzativa e tecnologica

L'innovazione tecnologica costituisce un importante volano di sviluppo e un eccezionale strumento per rinnovare i processi e sviluppare le potenzialità di nuove osservazioni nate dalla ricerca sperimentale e clinica, per questo la Direzione Scientifica si è impegnata negli anni a supportare l'acquisizione di tecnologie innovative per la ricerca, identificate con i Direttori di Dipartimento. Parallelamente, la ricerca necessita anche di strumentazione di piccola/media complessità. Per questo motivo la Direzione Scientifica contribuisce mettendo a disposizione risorse necessarie anche per il rinnovo di strumentazione obsoleta.

Nel corso del 2024 sono state identificate le principali necessità dei dipartimenti di ricerca, in particolare per il rafforzamento dell'area di citofluorimetria e all'imaging. È stata data attuazione alla programmazione strategica di acquisizione di strumentazione per il Dipartimento di Oncologia Sperimentale: in aggiunta al rinnovo di strumentazione precedentemente citata (per un elaboratore di immagini, un estrattore di acidi nucleici e uno spettrofotometro), sono stati acquisiti una *realtime* PCR, un citofluorimetro spettrale di ultima generazione ed un microscopio per modelli 3D, per un impegno totale di € 752.145,00 provenienti sia dal Fondo che da fondi di ulteriori donazioni finalizzate alla ricerca. Relativamente alla strumentazione per la ricerca clinica, grazie a fondi di lasciti e donazioni per la ricerca sono state acquistate tecnologie per la struttura di Chirurgia oculare quali un retinografo e strumentazione per ambulatorio, funzionali allo svolgimento degli studi clinici della struttura. Nell'ambito delle attività di ricerca a seguito della messa in funzione del nuovo robot chirurgico, è stato fornito supporto economico alla formazione di 4 dirigenti medici presso centri negli Stati Uniti. Infine sempre nell'ambito della ricerca clinica e delle terapie avanzate, la Direzione Scientifica ha fornito risorse per il cofinanziamento di un citometro a flusso spettrale di ultima generazione destinato all'Ematologia (Piano Nazionale Complementare al PNRR).

Nell'ambito di iniziative di innovazione tecnologica, la Direzione Scientifica ha ritenuto strategico concordare con l'istituto Neurologico Carlo Besta l'acquisizione condivisa, in modalità noleggio, di uno strumento NovaSeqDX 6000 per il sequenziamento massivo ed altamente capacitivo di acidi nucleici da collocare nei laboratori di AmadeoLab. La compartecipazione nell'acquisizione della tecnologia è stata considerata strategica e rilevante sia per motivi di economicità e di condivisione di know-how che in vista del futuro trasferimento alla Città della Salute. L'acquisizione dello strumento risponde ad esigenze sia in ambito diagnostico che di ricerca: grazie alle prestazioni altamente innovative, il NovaSeq 6000Dx consentirà di eseguire test IVD a elevata processività ed efficacia per rispondere a quesiti rilevanti in ambito diagnostico e di ricerca clinica. La piattaforma è stata attivata nel corso del 2024, definendone le modalità e le priorità di accesso ai ricercatori.

1.5 Sviluppo di un piano coordinato per la comunicazione e divulgazione scientifica

Attività dell'advisory board per la comunicazione interna

Nel 2024 questo gruppo di ricercatori ha dato un fattivo supporto alla Direzione Scientifica contribuendo all'aggiornamento del sito web istituzionale. Per quanto riguarda le pagine relative ai due dipartimenti di Oncologia Sperimentale e di Epidemiologia e Data Science, sono state inserite, per ogni struttura, le pubblicazioni degli ultimi tre anni, l'elenco del personale aggiornato e dei box di approfondimento inerenti progetti, collaborazioni ed eventuali link utili. Per quanto riguarda la pagina della Ricerca si è provveduto ad un aggiornamento della pagina PhD program, sono stati inseriti i progetti finanziati con il 5 per mille, una pagina relativa alle linee di ricerca e due sezioni sulla qualità ed integrità della ricerca.

Per una maggior condivisione di contenuti e delle informazioni scientifiche tra i ricercatori INT di tutti i dipartimenti, è stato avviato un progetto supportato dalla Direzione Scientifica per un portale web ad accesso riservato dove inserire e condividere tra i ricercatori informazioni su gruppi di lavoro, progetti di ricerca, opportunità di finanziamento, strumenti e tecnologie disponibili nei vari laboratori, nonché calendarizzazione di eventi, allo scopo di accrescere la massa critica, stimolare le collaborazioni, migliorare le ricerche istituzionali e arricchire i progetti da presentare a nuovi bandi di finanziamento.

Ad inizio 2024 il nuovo sito **INTeraction** è stato presentato in aula magna a tutti i ricercatori. Nel corso dell'anno poi si è provveduto a popolare il sito con nuovi contenuti. Il sito offre una vasta gamma di servizi e risorse, tra cui la possibilità di cercare pubblicazioni, pubblicare articoli, gestire e visualizzare gruppi di ricerca, nonché prenotare e programmare l'uso delle attrezzature disponibili per la ricerca.

Per stimolare le collaborazioni tra ricercatori clinici e preclinici e individuare i “clinical needs” rilevanti per la ricerca, sono continuate le attività **dell'Open Science Bar**, riunioni informali che a partire da una pubblicazione o da un risultato sperimentale coinvolgono i ricercatori e i medici in conversazioni che stimolano idee innovative e “team working”.

In collaborazione con il gruppo di lavoro dell'Advisory Board, la Direzione Scientifica ha pubblicato lo **Scientific Report** che rappresenta lo strumento di informazione per i principali risultati ottenuti nell'anno 2023 in termini di produzione scientifica e di performance nei diversi ambiti di ricerca e assistenza.

In primavera la Direzione Scientifica ha lanciato l'annuale **Premio Giovani Ricercatori** per sostenere l'impegno dei giovani ricercatori dell'Istituto nella ricerca clinica, epidemiologica, di base e traslazionale nel 2024, servendosi dell'aiuto di altri ricercatori già premiati in passato per la valutazione e l'assegnazione del premio.

Infine la Direzione Scientifica ha potuto contare sull'aiuto dell'Advisory Board per l'organizzazione della **Giornata della Ricerca**, un'occasione per discutere sui risultati raggiunti e per delineare le future strategie della ricerca INT, riflettendo sulla direzione che la ricerca sta prendendo nel contesto internazionale e sul posizionamento del nostro Istituto nei confronti delle necessità di studio e di cura. Il tema della giornata ha riguardato in particolare la ricerca sul cancro nel contesto europeo, focalizzandosi in particolare sulle iniziative intraprese e i progetti finanziati al nostro Istituto nel contesto delle iniziative europee EU beating cancer plan e Cancer Mission.

AGGIORNAMENTO DISPONIBILITA' FINANZIARIA DEL FONDO PER LA RICERCA ISTITUZIONALE

Il Piano strategico della Ricerca 2016-2019 ha previsto la creazione del Fondo per la Ricerca Istituzionale. Il fondo, in cui convergono annualmente risorse provenienti da diverse fonti, è stato istituito con l'obiettivo di finanziare le attività di ricerca, gli studi clinici e i progetti promossi e approvati dalla Direzione Scientifica.

Le fonti di finanziamento comprendono le entrate derivanti dal 5 per mille, dal fondo per le sperimentazioni no profit, dai proventi del Comitato Etico oltre a lasciti e donazioni vincolati alla ricerca, a borse di studio o destinati a personale di ricerca. Il Fondo non include il contributo di Ricerca Corrente del Ministero della Salute e non è destinato alla copertura dei costi del personale strutturato.

L'ammontare dei finanziamenti disponibili confluiti nel Fondo alla data della sua costituzione nel 2016 era pari a € 8.800.052,10.

Dal 2017 al 2024 sono state integrate al Fondo ulteriori risorse, come riportato e dettagliato nella seconda relazione al Piano Strategico della Ricerca 2022-2024 (Deliberazione n. 14F del 22 aprile 2024); pertanto dal

2016 alla data della precedente integrazione al PSR (febbraio 2024) le risorse totali confluite nel Fondo risultano pari a € 47.969.813,03.

A partire dalla creazione del Fondo, nel periodo 2016-2024 le risorse disponibili hanno finanziato attività di ricerca per un totale di € 35.860.188,51. Il residuo al 31.12.2024 ammonta a € 12.109.642,52.

In sede di consuntivo 2024 sono state accantonate ulteriori risorse economiche pari a € 5.511.305,03 derivate dalle fonti illustrate nella tabella. Con l'integrazione di tali risorse nel Fondo per la Ricerca Istituzionale, con il presente aggiornamento del Piano Strategico sarà disponibile un valore totale **di 17.620.929,55 euro**, (Tabella 1).

Nell'ambito di questa cifra, risultano già impegnati circa € 4.747.887. Le risorse disponibili per ulteriori iniziative sono pertanto pari a € 12.873.042,55.

Tabella 1 – Risorse del Fondo per la Ricerca Istituzionale

	Risorse fondo disponibili al 31.12.2024	Risorse incassate nel 2024 e accantonate per PSR 2025	totale risorse al 1 gennaio 25	Risorse già impegnate per azioni avviate e programmate	Risorse disponibili per PSR nel 2025
5XMILLE ricerca sanitaria e ricerca scientifica (D/24/001; D/24/002)	€ 6.810.990,29	€ 3.953.993,02	€ 10.764.983,31	€ 4.247.887,00	€ 6.517.096,31
Fondo sperimentazioni no profit (Q/09/NPR)	€ 1.010.840,00	€ 678.037,00	€ 1.688.877,00	€ 350.000,00	€ 1.338.877,00
Proventi Comitato Etico (V/11/CEI)	€ 2.819.415,22	€ 344.994,00	€ 3.164.409,22	€ 150.000,00	€ 3.014.409,22
Fondi (lasciti e proventi) vincolati a personale ricerca (U/05/195; V/13/BST)	€ 870.996,03	€ 295.583,29	€ 1.166.579,32	€ -	€ 1.166.579,32
Altri lasciti e donazioni (U/05/404; U/05/375; U/05/365)	€ 597.382,98		€ 597.382,98		€ 597.382,98
Altri lasciti e donazioni (U/05/372; U/05/375; U/05/364; U/05/236)		€ 238.697,72	€ 238.697,72		€ 238.697,72
TOTALE	€ 12.109.624,52	€ 5.511.305,03	€ 17.620.929,55	€ 4.747.887,00	€ 12.873.042,55

2. PROGRAMMAZIONE E PRIORITÀ PER IL 2025

In considerazione della chiusura a ottobre 2025 del secondo mandato del Direttore Scientifico e in attesa della nomina del futuro Direttore Scientifico, per dare continuità alla programmazione delle attività di ricerca, si rende necessario prorogare di un anno il PSR 2022-2024.

Nel corso del 2025 le attività strategiche andranno nella direzione della:

- **CONTINUITÀ**, con particolare attenzione a progetti di ricerca in ambito di prevenzione primaria e prevenzione secondaria sempre più personalizzata ed a incrementare il networking nazionale e internazionale
- **RIORGANIZZAZIONE** dei gruppi di ricerca, cogliendo l'occasione della preparazione del nuovo POAS, per formalizzare i teams multidisciplinari e valorizzarne i ricercatori che già operano in aree funzionali trasversali a più strutture cliniche e di ricerca (intelligenza artificiale, modelli computazionali, bioinformatica, data warehouse e digitalizzazione, etc.)
- **INTEGRAZIONE** tra ricerca e attività assistenziali attraverso il finanziamento e supporto di progetti sia di natura clinica che organizzativa (innovazione organizzativa)

Tra le azioni a cui dare continuità, segnaliamo:

- **Bando di ricerca istituzionale dedicato a ricerca infermieristica**: la Direzione Scientifica, di concerto con la Direzione Medica, intende dare supporto allo sviluppo della ricerca infermieristica, coinvolgendo la Direzione delle professioni sanitarie nel lanciare un bando di ricerca istituzionale dedicato. L'obiettivo generale è rappresentato da un avanzamento delle attuali competenze infermieristiche nell'ambito oncologico, al fine di contribuire al miglioramento delle prestazioni erogate e della qualità di vita delle persone assistite. È stimato un impegno economico pari a € 30.000,00
- **Progetto PUSH** (Pushing Ultra-rare Sarcoma towards Hope) - Il progetto mira a creare una piattaforma collaborativa internazionale per promuovere a livello mondiale studi clinici e ricerca traslazionale nel campo dei sarcomi ultra-rari, come modello applicabile in futuro a tutti i tumori rari e ultra-rari. La ridotta numerosità di pazienti affetti da sarcomi ultra-rari (incidenza ≤ 1 su 1 milione di abitanti all'anno), rende praticamente impossibile la conduzione di studi clinici con le regole applicate alle patologie meno rare e obbliga alla collaborazione tra numerosi centri a livello mondiale. L'idea progettuale, partita negli ultimi mesi del 2023, vuole radunare tutti i centri mondiali esperti in sarcomi ultra-rari in un unico consorzio con regole giuridiche condivise che consentano la condivisione di dati emergenti da studi osservazionali retrospettivi e la conduzione di studi prospettici multicentrici di intervento con strategie terapeutiche innovative. In aggiunta alla quota assegnata al primo anno di progetto (pari ad € 250.000,00) è stata destinata una seconda tranche pari a € 126.000 sul medesimo codice identificativo (D/22/1SH).
- **You Goody** è uno studio prospettico di coorte che mira a coinvolgere, entro un arco di due anni, circa 100mila persone dai 18 anni in su per descrivere gli stili di vita dei partecipanti e monitorare il loro stato di salute. Grazie a queste informazioni si potranno individuare dei veri e propri indicatori di "stile di vita salutare", in grado di ridurre il rischio di sviluppare malattie cronico-degenerative senza diete né comportamenti estremi, ma prendendo spunto dalle abitudini reali delle persone. La Direzione Scientifica contribuirà al finanziamento di questo progetto strategico. Per l'individuazione di risorse aggiuntive necessarie allo svolgimento del progetto sono state avviati contatti con sponsor esterni alla Fondazione.

Biobanca: l'implementazione di una biobanca conforme ai requisiti della normativa UNI CEI EN ISO 20387 è indispensabile per certificare l'elevata qualità dei campioni biologici necessari agli studi traslazionali. La biobanca così strutturata rappresenta infatti un perno centrale per la conduzione di studi accademici traslazionali e di trial clinici non-profit, garantendo la robustezza e la riproducibilità dei risultati attraverso la profilazione molecolare. I dati così generati vengono associati ai prelievi e alle informazioni cliniche, creando un catalogo di raccolte precisamente tipizzate a disposizione dei ricercatori. Il progetto in corso ha come primo obiettivo lo sviluppo di un gestionale che assicuri la tracciabilità di tutte le fasi di gestione del campione, sia fresco che congelato o FFPE di archivio (prelievo, lavorazione, archiviazione e cessione ai ricercatori). Il software permetterà non solo di monitorare e documentare il percorso dei campioni biologici raccolti negli studi clinici, ma anche di integrarli con il database del Molecular Tumor Board Istituzionale e con l'archivio digitalizzato. La procedura di gara avviata nel corso del 2024 sarà conclusa nei primi mesi del 2025, in modo da avviare la fase di messa a punto ed essere operativi entro l'anno. Il secondo obiettivo del progetto è il potenziamento e l'adeguamento delle infrastrutture, con interventi mirati all'accreditamento secondo i requisiti della norma UNI CEI EN ISO 20387.

- Nel settore dell'imaging medico, dove l'innovazione è costantemente alimentata dalla sinergia tra tecnologia all'avanguardia e visione pionieristica, l'acquisizione di un Software dedicato alla gestione dell'**imaging multi-modale** (MIM) rappresenta un passo significativo verso il futuro per la cura dei pazienti e per le attività di ricerca aprendo nuove frontiere nell'analisi delle immagini, nei flussi di lavoro automatizzati e nelle soluzioni di intelligenza artificiale (AI). Per tale motivo la Direzione Scientifica ha ritenuto strategico e vantaggioso partecipare ai costi di acquisizione di due piattaforme dedicate alle attività di medicina nucleare e radioterapia. La quota di partecipazione stimata è pari a € 175.000 da risorse del 5xmille.

Per il 2025 la Direzione Scientifica intende sostenere nuove iniziative riorganizzative quali:

- **Aree funzionali trasversali di ricerca:** nell'ambito dell'implementazione di progetti d'innovazione organizzativa e tecnologica, la Direzione Scientifica intende favorire il rafforzamento o la creazione di aree funzionali trasversali di ricerca che coinvolgano attività multidisciplinari afferenti a più Dipartimenti e che rappresentino un punto di forza per il raccordo tra le attività di ricerca e assistenza. A seguito di una indagine interna condotta con la collaborazione dei Direttori di Dipartimento, sono state individuate aree trasversali che già lavorano in modo interdisciplinare per la gestione di una patologia d'organo; alcune sono già strutturate e riconosciute all'interno dell'organizzazione (es: Breast Unit, Pancreas Unit, Transplant Unit, Molecular Tumor Board) altre lavorano come gruppo multidisciplinare senza un riconoscimento formale (es: Programma Prostata, Programma Sarcomi, Programma fasi I). Oltre a queste sono state raccolte una serie di proposte per organizzare in aree funzionali trasversali alcune attività interdisciplinari omogenee per finalità, tematica di ricerca e/o patologia. Attraverso lo strumento organizzativo del POAS, ove consentito, oppure attivando programmi di ricerca organizzativa innovativa la Direzione Scientifica intende attivare tre tipologie di aree funzionali trasversali multidisciplinari e interdipartimentali:
 - a. Aree trasversali omogenee per attività assistenziale, di ricerca e formativa, quali ad es. il Programma Sarcomi, il Programma Prostata, il Programma Tumori H&N, etc.
 - b. Aree trasversali ibride con attività di ricerca di laboratorio e collegamento all'assistenza, finalizzate ad es. all'implementazione dell'Intelligenza artificiale in oncologia, dei RWD per la ricerca e la gestione operativa, di modelli computazionali applicati alla terapia oncologica, etc.

- c. Percorsi già attivi quali quelli di prevenzione e di ricerca finalizzata al miglioramento delle procedure di screening dei fumatori, ricerca e implementazione di nuovi strumenti per la valutazione della Qualità della Vita (PROMS e PREMS), etc.

L'intento è quello di dare un riconoscimento istituzionale a queste aree, identificabili come strutture o funzioni con la dignità di una struttura semplice o inter-dipartimentale con un responsabile, una consistenza organizzativa (organigramma e funzionigramma), un piano di sviluppo a breve-medio termine e un budget.

L'obiettivo finale è far mergere ed inserire nell'organigramma e funzionigramma queste attività "non lette" dal POAS, utilizzando l'opportunità nuovo POAS, oppure nel pieno mandato della mission del IRCCS, attivare sperimentazioni organizzative, nel contesto di progetti dotati di un programma, con task specifiche e valutazione delle varie implementazioni. Le 3 tipologie saranno formalizzate progressivamente in funzione della priorità e maturità attraverso specifici Atti Istituzionali e relative progettualità.

- Organizzazione e apertura di un **Master in Ricerca Clinica** in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano, allo scopo di formare nuovi professionisti competenti nella gestione degli aspetti regolatori e specifici della ricerca clinica, in grado di accompagnare i clinici nell'intero percorso, dalla stesura del protocollo, all'autorizzazione, alla gestione del paziente in studio fino alla chiusura dello studio clinico e alla pubblicazione dei risultati. Per queste attività non esiste un percorso formativo universitario specifico per cui è strategico per la nostra Fondazione creare un percorso professionalizzante al termine del quale il laureato in qualsiasi disciplina scientifico-sanitaria sia identificabile come esperto competente nella gestione globale della ricerca clinica sia per studi osservazionale che di intervento, inclusivi delle sperimentazioni con Terapie Avanzate (terapia genica e cellulare, CAR-T e similia).
- **Percorso di organizzazione delle ATMP:** le terapie cellulari con CAR-T applicate con successo nelle neoplasie ematologiche, stanno per essere sperimentate anche nelle neoplasie solide. INT è stato ed è all'avanguardia nella somministrazione di CAR-T sia sperimentali che commerciali grazie ad una perfetta organizzazione di competenze cliniche e scientifiche, adempimenti regolatori e logistica interna, che ha consentito anche di sperimentare terapie geniche con vettori virali. Nel 2025 sarà organizzato un percorso formativo e di adeguamento regolatorio e strutturale per permettere agli Oncologi medici di poter accedere ai nuovi protocolli con CAR-T e, più in generale, con ATMP per le neoplasie solide. Saranno rivedute le SOP interne, organizzata la formazione del personale, adeguata l'organizzazione delle degenze per accedere alle aree accreditate per la somministrazione e la gestione delle eventuali tossicità da ATMP.
- **Proposta di progetto di ricerca organizzativa "Integrazione Sistemica del Coinvolgimento dei Pazienti e del Pubblico (PPI) in INT: Superamento delle Barriere Culturali e Organizzative".**

A seguito di una recente indagine condotta in Istituto nell'ambito di uno studio, è emerso l'interesse del personale INT ad approfondire il tema del coinvolgimento dei pazienti e del pubblico, mettendo in luce la necessità di un processo di engagement e la definizione di strategie che promuovano i cambiamenti strutturali e culturali all'interno del nostro ospedale mediante l'istituzione di un Comitato che favorisca il collegamento tra pazienti e ospedale e che abbia un ruolo di "consigliere" rispetto al miglioramento della qualità dei servizi e della ricerca in INT. Integrare il feedback dei pazienti e del pubblico nelle decisioni operative e cliniche, migliorando la qualità dei servizi sanitari offerti dall'INT e il loro allineamento con i bisogni reali dei pazienti. Il progetto organizzativo si prefigge di incrementare il coinvolgimento attivo del personale dell'Istituto nei processi di Patient

and Public Involvement (PPI), con particolare attenzione al ruolo dei ricercatori, clinici e personale amministrativo.

Infine, nell'ambito del sostegno alle iniziative di integrazione tra ricerca e attività assistenziali, la Direzione Scientifica intende contribuire al finanziamento di studi clinici di Real Word Data/Evidence (RWD/RWE), sostenere progetti di ricerca infermieristica e progetti di innovazione organizzativa.

Con la presente integrazione si conclude la programmazione dell'attuale Direttore Scientifico dott. Giovanni Apolone. Il prossimo Piano Strategico della Ricerca 2026-2028 sarà predisposto a cura del futuro Direttore Scientifico, la cui nomina da parte del Ministero della Salute è attesa per la fine del 2025.

ALLEGATO A

COORDINATORI RESPONSABILI DELLE LINEE DI RICERCA ISTITUZIONALE

Linea 1 – Prevenzione di precisione e diagnosi precoce

Sabina Sangaletti, Dipartimento Oncologia Sperimentale

Mattia Boeri, Dipartimento Oncologia Sperimentale

Linea 2 – Medicina di precisione e innovazione tecnologica

Tiziana Triulzi, Dipartimento Oncologia Sperimentale

Luca Agnelli, Dipartimento Diagnostica Avanzata e Servizi alla Ricerca

Linea 3 - Approccio diagnostico, terapeutico e riabilitativo nella complessità dei tumori rari e dei pazienti fragili oncologici

Andrea Ferrari, Dipartimento di Oncologia e Ematologia

Elena Jachetti, Dipartimento Oncologia Sperimentale

Linea 4 – Ricerca clinica, sanitaria e di *outcome*

Arsela Prelaj, Dipartimento di Oncologia e Ematologia

Giorgio Bogani, Dipartimento di Chirurgia Oncologica

ALLEGATO B

PROGETTI FINANZIATI BANDO LINEE DI RICERCA – 2024

Di seguito il dettaglio dei 34 progetti finanziati nell'ambito del bando linee di ricerca 2024:

Progetti afferenti alla Linea 1 - Prevenzione primaria, secondaria e diagnosi precoce

- Delta-tocotrienol-mediated constraln oF systemic inFlammation induces intra-tumor immunity in Early bREast caNCer patiEnts (the DIFFERENCE project) - P.I.: Cristina Ferraris; Co-PI: Veronica Huber - 24 MESI - 100.000,00 € (40.000,00 / 60.000,00 €);
- Blood-based biomarkers for lung cancer risk prediction and prognosis in subjects with low-dose computed tomography (LDCT) detected lung nodules of the Rete Italiana Screening Polmonare (RISP) cohort – P.I.: Gabriella Sozzi; Co-PI.: Federica Sabia - 24 MESI - 100.000,00 € (40.000,00 € / 60.000,00 €);
- Role of chromatin organization in regulating ChrXq27.3 miRNAs' cluster expression to refine its prognostic impact in assessing risk of relapse – P.I.: Andrea Rizzo; Co-PI: Delia Mezzanzanica (SSD_Integrated Biology of Rare Tumors) - 18 MESI - 41.500,00 €;
- Peritoneal ctDNA as a predictive marker of peritoneal metastases in locally advanced colon cancer. – P.I.: Dario Baratti; Co-PI: Manuela Gariboldi - 18 MESI - 50.000,00 €;
- Effect of gut bacterial exposome on organoids derived from Familial Adenomatous Polyposis – P.I.: Oscar Illescas Pomposo ; Co-PI: Mara Lecchi - 18 MESI - 53.500,00 €;
- CDH11 as new biomarker of metastases and master regulator of cancer cell plasticity in different metastatic routes – P.I.: Antonella Tomassetti ; Co-PI: Eleonora Citeroni - 18 MESI - 48.600,00 €.

Progetti afferenti alla Linea 2 - Medicina di precisione e innovazione tecnologica

- Development of a CT-guided 3D printed customised eye shield for interventional radiotherapy in eyelid cancer: a novel multidisciplinary therapeutic approach – P.I: Silvia Meroni ; Co-PI: Brigida Pappalardi - 18 MESI - 54.000,00 €;
- Beyond LKB1 mutations: definition of a LKB1less identifier to better stratify Non-Small Cell Lung Cancer patients – P.I.: Cristina Borzi ; Co-PI: Massimo Moro -24 MESI - 65.000,00 € (22.250,00 € /42.750,00 €);
- Investigating the Role of Monocytes and Inflammation in Modulating CAR T-cell Therapy Efficacy in Lymphoma patients – P.I.: Cristiana Carniti - 24 MESI - 61.600,00 € (37.800,00 € / 23.800,00 €);
- ABCG2 transporter and Trastuzumab-Deruxtecan: Tackling Resistance and Advancing Therapeutic Strategies in HER2-positive Gastric Cancer – P.I.: Lorenzo Castagnoli ; Co-PI: Alessandra Raimondi - 24 MESI - 68.500,00 € (47.120,00 € / 21.380,00 €);
- Development of a reliable and efficient synthesis of 6-[18F]F-L-DOPA for clinical PET – P.I.: Claudio Pascali ; Co-PI: Anna Bogni - 24 MESI - 74.000,00 € (48.000,00 € / 26.000,00 €);
- Inhibition of LOX for improving HIPEC treatment in peritoneal metastasis. Exploitation of advanced 3D models in drug screening. – P.I.: Ewelina Lorenc ; Co-PI: Luca Varinelli - 18 MESI - 25.000,00 €;

- Epigenetic events involved in CAR T cells maturation: new therapeutic combinations for solid tumors – P.I.: Francesca De Santis ; Co-PI: Massimo Di Nicola - 24 MESI - 37.500,00 € (18.500,00 € / 19.000,00 €).

Progetti afferenti alla Linea 3 - Approccio diagnostico, terapeutico e riabilitativo alla complessità dei tumori rari e dei pazienti fragili oncologici

- Cellular Senescence as Biomarker of cancer-related fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy – P.I.: Andrea Antonuzzo; Co-PI: Beatrice Mazzoleni - 24 MESI - 70.000,00 € (35.000,00 € / 35.000,00 €);
- SGRT in CSI treatment in paediatric patients – P.I.: Sabina Vennarini ; Co-PI: Emanuele Pignoli - 24 MESI - 60.000,00 € (27.500,00 € / 32.500,00 €);
- Focused prehabilitative Intervention Targeting Nutrition, Exercise, and Surgical Success in older and frail cancer patients - FITNESS – P.I.: Isacco Montroni ; Co-PI: Stefano Radaelli - 24 MESI - 78.000,00 € (41.000,00 € / 37.000,00 €);
- Imaging Biomarkers in the Evaluation of After-Chemotherapy residuals from testicular germ cell cancers (BEACON) – P.I.: Rodolfo Lanocita (SC Diagnostica per Immagini) – Co-PI: Tiziana Rancati (SC Data Science) - 24 MESI - 76.000,00 € (55.100,00 € / 21.000,00 €);
- Expanding the role of GDF-15 in cancer patients to dissect tumor aggressiveness and patient frailty – P.I.: Silvia Stacchiotti ; Co-PI: Valentina Zuco - 24 MESI - 70.000,00 € (€ 37.500,00 / € 32.500,00);
- Exploring the potential of liquid biopsies in Wilms tumor patients offers exciting possibilities for enhancing diagnosis, treatment monitoring, and prognosis. – P.I.: Daniela Perotti ;Co-PI: Giovanna Gattuso - 24 MESI - 105.000,00 € (55.700,00 € / 49.300,00 €);
- Artificial intelligence-based analysis of longitudinal breath profiles of head and neck cancer patients survivors – P.I.: Imperia Nuzzolese ; Co-PI: Francesco Segrado - 24 MESI - 82.000,00 € (38.500,00 € / 43.500,00 €);
- Genomic and microenvironment factors determine lineage plasticity and tumor aggressiveness in rare mesenchymal and epithelial cancers – P.I.: Roberta Sulsenti; Co-PI: Stefano - 24 MESI - 66.698,86 € (25.000,00 € / 43.196,86 €);
- Biology, and clinical features of penile squamous cell carcinoma to predict patients' outcome: the INITIATE case-control study. – P.I.: Mélanie Claps; Co-PI: Iolanda Capone - 24 MESI - 65.000,00 € (46.000,00 € / 19.000,00 €);
- Dissecting the Immunological Paradox of Desmoid Fibromatosis to Improve Prognostic Strategies and Personalized Patient Management – P.I.: Chiara Colombo; Co-PI: Laura Bergamaschi - 24 MESI - 75.000,00 € (35.000,00 € / 39.000,00 €)

-

Progetti afferenti alla Linea 4 - Ricerca sanitaria e outcome research

- Extraction of immunotherapy clinical features in Non-Small Cell Lung Cancer using privacy-preserving Large Language Models. – P.I.: Laura Mazzeo ;Co-PI: Federica Corso -24 MESI - 72.000,00 € (36.500,00 € / 35.500,00 €);

- AI-PAP Study: Leveraging Artificial Intelligence and digital Pathology for predicting cervical dysplasia and cancer via Pap-Smear and HPV testing – P.I.: Valentina ; Co-PI: Biagio Paolini - 18 MESI - 55.000,00 €;
- INT-SCA (Istituto Nazionale dei Tumori - Surgical Colorectal Audit-and-feedback). A value-based healthcare prospective study to measure and improve the quality of surgical care in colorectal cancer – P.I.: Valentina Villa; Co-PI.: Luigi Battaglia - 24 MESI - 70.000,00 € (35.000,00 € / 35.000,00 €);
- Generating innovative pipelines for the automatic identification of systemic immunotypes in pan-cancer setting - the PEACE (Predictive Evaluation by AI for Cancer immune Evaluation) study – P.I.: Luca Lalli, ; Co-PI.: Vanja Miskovic - 24 MESI - 56.000,00 € (27.960,00 € / 27.960,00 €);
- AI-Driven Optimization for Predicting Clinico-Pathological Parameters from CT Scans in Locally Advanced Colon Cancer (LACC) – P.I.: Giovanni Randon; Co-PI: Gabriele Tinè - 24 MESI - 46.000,00 € (31.000,00 € / 15.000,00 €);
- Identifying surrogate oncological outcome biomarkers: a translational study of anti-VEGF/TKI-induced cardiovascular effects in pan-cancer cohort patients (BIONCARD) – P.I.: Paola Vallerio; Co-PI: Chiara Veronese - 24 MESI - 55.000,00 € (27.750,00 € / 27.250,00 €);
- Leveraging Artificial Intelligence to Predict Pathological Response After Immune-Chemotherapy in Lung Cancer – P.I.: Solli Piergiorgio - 24 MESI - 51.000,00 € (43.000,00 € / 8.000,00 €);
- Interconnections Between Aging, Epigenetics, and Gut Microbiota: Implications for Cancer Therapy and Outcome Prediction (AEGIs) – P.I.: Armando Giuseppe Licata; Co-PI: Chiara Dossena - 24 MESI - 55.000,00 € (31.500,00 € / 23.500,00 €);
- Optimizing RAdiotherapy Planning: an AI-Driven Solution for Breath-Hold Selection in Breast Cancer (RAPID Solution) – P.I.: Maria Carmen De Santis; Co-PI: Alessandro Cicchetti - 24 MESI - 54.000,00 € (14.000,00 € / 40.000,00 €);
- Multidisciplinary care pathway tailored on frailty in cancer patients referred to outpatient palliative care. – P.I.: Giacomo Massa - 24 MESI - 50.000,00 € (22.500,00 € / 27.500,00 €);
- Feasibility Study of Thoracic Wall Reconstruction Using Mesh and Autologous Adipocyte Implantation (AFT), with or without Titanium Bars, in 20 Patients Undergoing Thoracectomy, with Autologous Regeneration Evaluation by CT Scan and AI. - P.I.: Leonardo Duranti - 24 MESI - 10.000,00 €.