

# **Programma per la Ricerca Sanitaria 2008: attività di Ricerca sulle Cellule Staminali**

*(art.12 e 12 bis del D.Lgs. 502/92, come modificato ed integrato dal  
Decreto Legislativo n.229/99)*

## **INVITO ALLA PRESENTAZIONE DI PROGETTI**

1. Finalità e caratteristiche generali
2. Soggetti ammessi al finanziamento
3. Aree tematiche
4. Risorse disponibili per i progetti di ricerca ammessi al finanziamento
5. Finanziamento
6. Modalità e procedure per la presentazione dei progetti
7. Selezione dei progetti: modalità e punteggi
8. Presentazione delle domande
9. Erogazione dei fondi

### **1. FINALITÀ E CARATTERISTICHE GENERALI**

Nell'ambito della Politica di Ricerca e Sviluppo del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, finanziata ai sensi della vigente normativa (art.12 e 12/bis del D.Lgs. 502/92 come modificato ed integrato dal D.Lgs. 229/99), il Programma Nazionale di Ricerca sulle Cellule Staminali 2008 intende promuovere una ricerca strumentale agli obiettivi strategici del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sulle tematiche specifiche individuate come prioritarie, definite al successivo punto 3.

Il programma per l'attività di Ricerca sulle Cellule Staminali per il 2008, ispirandosi alle indicazioni del Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 e secondo quanto previsto dalla normativa vigente in materia, avrà come propri criteri-guida:

- la promozione e lo sviluppo dell'attività scientifica dei ricercatori italiani che si occupano di cellule staminali normali e tumorali attraverso il finanziamento di progetti di ricerca, che abbiano come finalità accelerarne le applicazioni terapeutiche a quelle patologie di rilievo per il SSN per le quali esistano già sostanziali evidenze scientifiche che facciano prevedere possibili applicazioni cliniche in tempi ragionevolmente brevi;
- la promozione dell'eccellenza della ricerca italiana in questo settore e l'approfondimento di aspetti scientifici e tecnici finalizzati all'avvio di studi clinici innovativi;
- l'acquisizione di informazioni scientificamente utili per la comprensione dei meccanismi di regolazione della capacità di autorinnovamento e di differenziazione dei vari tipi di cellule staminali;
- la costruzione di un solido razionale per gli studi clinici e l'identificazione di possibili protocolli applicativi.

La selezione dei progetti si baserà su dati misurabili e in particolare:

1. il valore scientifico del progetto e la sua ricaduta nel SSN
2. l'effettiva condivisione dei partecipanti alla ricerca nella patologia oggetto del progetto

3. l'alto livello del personale sia in termini di ricerca che assistenza
4. l'effettiva esecuzione di diagnosi e cure di alto livello e, se previsti, la gestione di registri
5. l'effettiva presenza di piattaforme tecnologiche e/o l'utilizzazione di modelli preclinici
6. l'effettiva presenza di procedure operative e collegamenti sul territorio delle strutture
7. l'effettivo riconoscimento nazionale ed internazionale delle competenze sia in termini di ricerca che assistenza
8. la dimostrata capacità di portare a conclusione i progetti assegnati; a tal proposito verranno valutati positivamente i destinatari istituzionali, di cui all'art 12 del D.Lgs. 502/92 e successive modifiche, che nell'ultimo triennio abbiano relazionato sui progetti a scadenza consentendo di fatto a qualsiasi valutazione ex post.
9. la potenzialità della ricerca proposta nel favorire l'acquisizione di nuove conoscenze, lo sviluppo di innovazioni trasferibili, nonché la trasferibilità stessa al SSN.

Il Programma per l'anno 2008 sarà focalizzato sulle seguenti due tematiche:

- LA BIOLOGIA DELLE CELLULE STAMINALI COME PREMessa PER UN IMPIEGO TERAPEUTICO
- LA CELLULA STAMINALE COME BIOMARCATORE E BERSAGLIO

## **2. SOGGETTI AMMESSI AL FINANZIAMENTO**

I finanziamenti per i progetti di ricerca sono destinati esclusivamente ai Destinatari Istituzionali (D.I.) del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, ex comma 6 dell'art. 12/bis del D.Lgs. 502/92 come modificato ed integrato dal D.Lgs. 229/99, d'ora in poi denominati Destinatari Istituzionali (DI), ovvero: Regioni e Province Autonome, Istituto Superiore di Sanità, Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico pubblici e privati, Istituti Zooprofilattici Sperimentali. In ogni progetto deve essere comunque garantita la presenza di almeno una Unità Operativa appartenente al SSN.

Alla realizzazione dei progetti possono concorrere le Università, il Consiglio Nazionale delle Ricerche e gli altri Enti di ricerca pubblici e privati, nonché le imprese pubbliche e private, d'ora in poi denominati Istituzioni Esterne (I.E.) sulla base di specifici accordi, contratti o convenzioni da stipularsi con l'istituzione D.I. proponente, con particolare riferimento alle Regioni.

## **3. AREE TEMATICHE**

### **1) LA BIOLOGIA DELLE CELLULE STAMINALI COME PREMessa PER UN IMPIEGO TERAPEUTICO**

Come è noto, agli impieghi clinici già in atto delle cellule staminali, si affiancano una serie di possibili applicazioni terapeutiche che sono alla base delle attuali ricerche scientifiche e che costituiscono la premessa ed il razionale per il presente bando.

I progetti dovranno, pertanto, rivolgersi ad uno dei maggiori campi di applicazione terapeutica delle cellule staminali, che è quello della "medicina rigenerativa".

Oggetto dei progetti sarà quindi l'utilizzazione delle cellule staminali per riparare il danno strutturale o funzionale di organi e tessuti, con particolare riferimento ad aspetti di sicurezza biologica,

eterogeneità delle sorgenti di cellule staminali, rapporto con l'ospite, capacità di attecchimento e di integrazione nonché mantenimento della funzionalità nel tessuto bersaglio. Obiettivo prioritario dovrà quindi essere l'identificazione della popolazione cellulare più appropriata per ogni specifica applicazione clinica, in termini di sorgente, condizionamento e modalità di inoculazione.

Saranno inoltre considerati i progetti finalizzati alla manipolazione, modificazione e reclutamento *in vivo* di cellule staminali a fini terapeutici ed i progetti aventi per oggetto l'impiego di cellule staminali a scopo terapeutico di ingegneria tissutale e in ambito emato-oncologico, sia nella promozione di una risposta immunitaria contro il tumore, sia come strategia immunomodulante. Saranno esclusi i progetti che prevedono l'utilizzo di cellule staminali embrionali di origine umana.

Pertanto, all'interno dell'Area n.1, possibili tematiche sono:

1. Biologia e caratterizzazione delle cellule staminali normali e patologiche.
2. Traffico, *homing* e interazione con il microambiente di cellule staminali *in vitro* ed *in vivo*.
3. Ingegnerizzazione, mobilizzazione e reclutamento di cellule staminali in vivo.
4. Valutazione della sicurezza biologica di cellule staminali umane sottoposte a manipolazione cellulare estensiva, con particolare riferimento al rischio di trasformazione e trasmissione di patologie infettive.
5. Attività immunoregolatoria delle cellule staminali non ematopoietiche.
6. Meccanismi di riprogrammazione staminale con esclusione della produzione di linee germinali e di blastomeri umani.
7. Studi pre-clinici di efficacia e sicurezza in modelli animali di gravi lesioni e deficit tissutali nonché di malattie genetiche ed acquisite.
8. Studi clinici di fase I e II basati sull'impiego di cellule staminali e finalizzati alla valutazione della trasferibilità sull'uomo dei risultati sperimentali.

## **2) LA CELLULA STAMINALE COME BIOMARCATORE E BERSAGLIO**

Sempre più solida è l'evidenza scientifica che una piccola sottopopolazione delle cellule di ogni tumore, le "cellule staminali tumorali" o "*tumor initiating cells*", sia in grado di determinare la progressione del tumore in termini di invasività e metastatizzazione.

Si ipotizza che queste cellule condividano caratteristiche particolari con le cellule staminali adulte per quanto concerne la capacità di rinnovarsi e andare incontro ad un processo di differenziazione, seppur aberrante. Sfortunatamente proprio queste cellule sembrano essere le più resistenti alle terapie oggi disponibili. Anche il microambiente che circonda il tumore ha una notevole influenza sulla vita delle cellule e sullo sviluppo tumorale.

E', quindi, di grande importanza conoscere nei dettagli, non solo le caratteristiche delle cellule staminali tumorali, ma anche ogni processo biologico/molecolare che interferisca nella loro funzione e comportamento. La rivoluzione genomica ha aperto vaste possibilità per l'identificazione di queste cellule, con la speranza di poterle sfruttare sia a scopo diagnostico/prognostico, che come bersaglio terapeutico.

L'identificazione di un grande numero di candidati non si è finora tradotta in test diagnostici e prognostici attendibili e nell'identificazione di bersagli terapeutici ottimali. E' quindi importante che gli studi siano focalizzati sull'identificazione e caratterizzazione degli specifici bersagli della cellula che li esprime e sulle interazioni delle cellule staminali tumorali con il microambiente circostante. D'altra parte, l'utilizzo della cellula staminale come bersaglio terapeutico o marcatore prognostico/produttivo non si esaurisce in ambito oncologico, ma riveste notevole interesse anche in altre patologie.

Pertanto, all'interno dell'Area n. 2 possibili tematiche sono:

1. Definizione del profilo di staminalità e identificazione di biomarcatori mediante tecnologie *high throughput* (trascrittomica, proteomica e HT-FACS).
2. Controllo della determinazione della modalità di divisione (simmetrica/asimmetrica) e del rapporto proliferazione/differenziazione in cellule staminali normali e tumorali.
3. Fattori ambientali nei meccanismi di oncogenesi di cellule staminali “normali”.
4. Ruolo delle interazioni tra cellule staminali tumorali e microambiente nel mantenimento delle caratteristiche di staminalità tumorale.
5. Meccanismi di resistenza di cellule staminali tumorali e terapie radianti, farmacologiche ed immunologiche.
6. Comparazione di traffico e invasività delle cellule staminali normali e patologiche.
7. *Targeting* terapeutico di cellule staminali patologiche.

#### **4. RISORSE DISPONIBILI PER I PROGETTI DI RICERCA AMMESSI AL FINANZIAMENTO**

Sono destinate al Programma di Ricerca sulle Cellule Staminali risorse pari a €8.000.000 (di cui € 6.000.000 ai sensi dell'art. 1, comma 813 della Legge Finanziaria 2007, €2.000.000 provenienti da fondi dell'ISS), di cui €4.000.000 per l'area 1 ed €4.000.000 per l'area 2 .

Un quarto dell'intera cifra è destinato a progetti eseguiti in collaborazione con laboratori di ricerca statunitensi; in questo caso la collaborazione dovrà essere documentata da una lettera, formale e dettagliata, di partecipazione al progetto da parte del centro con cui si intende collaborare.

#### **5. FINANZIAMENTO**

I progetti devono prevedere un cofinanziamento obbligatorio.

Pertanto il finanziamento erogato per ogni singolo progetto coprirà una quota pari al 50% del costo complessivo del progetto presentato. Il rimanente 50% dovrà essere cofinanziato da risorse documentatamente disponibili, reperite attraverso fondi specificatamente dedicati, date da Enti, Istituzioni, Fondazioni, Associazioni ed Imprese Pubbliche e Private.

Il finanziamento annuo, per ogni singolo progetto, in linea di massima sarà compreso tra 100.000 e 200.000 Euro.

I progetti dovranno avere una durata massima biennale.

Nel caso si verificano delle economie (i progetti in un'area non raggiungono il finanziamento complessivo di €4.000.000), è possibile utilizzare le stesse per finanziare i progetti che abbiano avuto un'alta valutazione ed appartenenti all'altra area.

#### **6. MODALITA' E PROCEDURE PER LA PRESENTAZIONE DEI PROGETTI**

Ogni ricercatore potrà presentare e partecipare ad un solo progetto in relazione al presente bando. Egli dovrà dimostrare di possedere esperienza documentabile nel settore ed un'adeguata produzione

scientifico; la dimostrazione di aver già ottenuto finanziamenti sull'argomento costituisce elemento in favore di una positiva valutazione della proposta, ma non costituisce requisito indispensabile.

La presentazione di un progetto da parte di più ricercatori dovrà essere motivata scientificamente e non garantirà, in caso di approvazione, un finanziamento superiore a quello che si sarebbe ottenuto con progetti singoli. Inoltre, la presenza di una parte scientificamente debole potrà compromettere l'approvazione dell'intero progetto.

Per la presentazione di progetti clinici implicanti approcci di terapia cellulare, dovrà essere compiutamente documentata l'esistenza di strutture autorizzate/accreditate o in via di autorizzazione/accreditamento per la realizzazione di programmi che prevedono la manipolazione cellulare minima o estensiva.

I Progetti, utilizzando la modulistica riportata in allegato, dovranno essere redatti in lingua inglese, secondo i termini definiti dal Bando, e saranno composti da:

- a. Summary (max 1 pag. i.e. 800 caratteri)
- b. Specific aims (max 2 pag.)
- c. Experimental plan (max 5 pag., including preliminary results)
- d. Methods (max 3 pag.)
- e. References (max 1 pag.)
- f. CV of the PI (max 2 pag. including previous grants, patents and 10 selected publications, full quotation and I.F., in the last 10 years)
- g. Description of the Host Institute (max. 1 pag.)
- h. Letter of acceptance by the Chief of the Host Institute

## **7. SELEZIONE DEI PROGETTI: MODALITA' E PUNTEGGI**

I progetti presentati saranno valutati da parte di tre referees esterni (di cui almeno uno straniero) che forniranno la loro valutazione. Tale valutazione servirà a predisporre una graduatoria che sarà sottoposta alla Commissione Nazionale Ricerca Sanitaria, per la relativa approvazione.

L'associazione dei progetti con i referees sarà curata utilizzando specifiche parole chiave.

### **7.1 Punteggi**

I progetti, pervenuti nel termine e con le modalità sopraindicate, saranno ammessi a valutazione previa verifica formale, da parte della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria, della rispondenza alle finalità generali e specifiche previste dal Bando.

Dopo questo vaglio iniziale, i progetti saranno valutati sulla base dei seguenti criteri:

- a) Validità ed originalità scientifica della proposta;
- b) Rilevanza e grado di trasferibilità al SSN;
- c) Qualificazione scientifica e dimostrata competenza sull'argomento da parte del Coordinatore Scientifico e dei Responsabili Scientifici delle Unità Operative, sulla base dei rispettivi *curricula*
- d) l'effettiva adesione dei partecipanti alla ricerca nella patologia oggetto del progetto
- e) l'effettiva esecuzione di diagnosi e cure di alto livello e, se previsti, la gestione di registri e biobanche
- f) l'effettiva presenza di piattaforme tecnologiche e/o l'utilizzazione di modelli preclinici;
- g) l'effettiva presenza di procedure operative e collegamenti sul territorio delle strutture

- h) l'effettivo riconoscimento nazionale ed internazionale delle competenze sia in termini di ricerca che assistenza
- i) Valore aggiunto dell'aggregazione tra soggetti diversi
- j) La dimostrata capacità di portare a conclusione i progetti assegnati; a tal proposito verranno valutati positivamente i destinatari istituzionali, di cui all'art 12 del D.Lgs. 502/92 e successive modifiche, che nell'ultimo triennio abbiano relazionato sui progetti a scadenza consentendo di fatto a qualsiasi valutazione ex post.

Il punteggio attribuito alle predette voci è quantificabile fino ad un valore:

a) Validità ed originalità scientifica della proposta;	30
b) Rilevanza e grado di trasferibilità al SSN;	20
c) Qualificazione scientifica e dimostrata competenza sull'argomento da parte del Coordinatore Scientifico e dei Responsabili Scientifici delle Unità Operative, sulla base dei rispettivi <i>curricula</i> ; l'effettivo riconoscimento nazionale ed internazionale delle competenze sia in termini di ricerca che assistenza	20
d) Presenza e disponibilità di risorse tecnologiche, strutturali ed organizzative necessarie allo svolgimento del progetto (servizi diagnostici e terapeutici, registri di patologie, biobanche, modelli preclinici, servizi di bioinformatica, di biostatistica, di data management, reti di servizi sul territorio)	20
e) Valore aggiunto delle sinergie derivate dall'aggregazione tra soggetti diversi **	10

\*\*

Massimo tre unità operative per progetto

La Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria si riserva di richiedere un coordinamento o un'aggregazione di progetti tra loro simili o complementari.

## 8. PRESENTAZIONE DELLE DOMANDE

I Progetti devono essere trasmessi dai Destinatari Istituzionali titolari del Progetto

- entro le ore **20.00 del giorno 20 luglio 2009**

La documentazione deve essere inoltrata per via telematica al sito web del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)

La documentazione dovrà, inoltre, essere spedita entro la data di scadenza **in due copie cartacee** (e su supporto informatico) al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica ex Ministero Salute – Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria – Via Giorgio Ribotta 5 – 00144 ROMA -

Il plico, recapitato anche a mano, dovrà recare, oltre l'indicazione del destinatario, la seguente dicitura: **BANDO CELLULE STAMINALI 2008;**

Ai fini dell'accettazione, farà fede la data di spedizione comprovata dal timbro a data dell'ufficio postale accettante.

## **Istruzioni da seguire per le modalità di presentazione**

La trasmissione telematica dei progetti viene attivata, per ciascun Ente, da parte del Rappresentante Legale, o suo delegato, che, appositamente accreditato, accede alle funzioni riservate per la trasmissione via rete dei progetti stessi.

Sul sito del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (indirizzo [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)) sarà resa disponibile un'applicazione Web di supporto per l'acquisizione dei dati di progetto richiesti.

Detta applicazione sarà destinata, per le parti di loro spettanza, ai Coordinatori Scientifici di progetto ed ai Rappresentanti Legali dei Destinatari Istituzionali proponenti. Questi ultimi saranno gli unici soggetti abilitati alla trasmissione telematica dei progetti.

I Rappresentanti Legali dei Destinatari Istituzionali ed i Coordinatori Scientifici interessati dovranno accreditarsi presso l'Amministrazione per poter usufruire delle funzionalità previste. A tale scopo sarà messa a disposizione una funzione attraverso la quale si potrà inoltrare richiesta di accreditamento al sistema, indicando l'identificativo utente e la parola chiave che si desiderano utilizzare. A questa funzione sarà possibile accedere dal sito del Ministero del Lavoro, Salute e delle Politiche Sociali (indirizzo [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)). L'Amministrazione, previa verifica della sussistenza dei requisiti del richiedente, provvederà ad accreditare l'utenza.

Sempre sul sito Web del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (indirizzo: [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)) nella sezione relativa all'area tematica Ricerca Sanitaria, saranno rese disponibili le istruzioni operative relative a:

- modalità di utilizzo delle funzionalità dell'applicazione;
- caratteristiche hardware e software di base delle postazioni di lavoro Personal Computer.

Non saranno ammessi a valutazione i progetti presentati con modalità diverse da quelle sopra descritte, che non forniranno le informazioni richieste nella modulistica specifica o comunque spediti oltre il termine sopra indicato.

## **9. EROGAZIONE DEI FONDI**

I progetti, che hanno durata biennale, vengono finanziati nei limiti delle disponibilità finanziarie, con riferimento ad un unico esercizio finanziario.

L'erogazione dei fondi avviene secondo le procedure normativamente previste per i singoli DI, previa verifica del raggiungimento degli obiettivi e su presentazione delle rendicontazioni finanziarie e delle relazioni scientifiche.

Per tutti i D.I., in relazione ai progetti di ricerca approvati, l'erogazione avviene secondo il seguente schema:

**40% al momento della comunicazione dell'inizio dell'attività di ricerca;**

**30% successivamente all'invio ed all'approvazione della relazione annuale intermedia;**

**30% successivamente all'approvazione del progetto concluso.**

L'attività di verifica e monitoraggio è di competenza del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica, che si avvale della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria.

Per assicurare la massima trasparenza, vengono resi pubblici sul sito web del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali i progetti finanziati, le unità operative partecipanti, i risultati riassuntivi delle rendicontazioni scientifiche parziali e definitive, le attività ufficiali previste dal Ministero per la divulgazione dei risultati.

La presente nota è pubblicata sul sito web [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it).

IL VICEMINISTRO  
Prof. Ferruccio Fazio

**ALLEGATI:**  
**A: Modulistica per i Progetti**