

EUROPEAN ADVANCED TRANSLATIONAL RESEARCH INFRASTRUCTURE IN MEDICINE (EATRIS)

Filippo Belardelli (a), Gemma Calamandrei (a), Cintia Carella (a), Gianluigi Condorelli (b), Marco Crescenzi (a), Maria Grazia Daidone (c), Francesca D'Alessandro (d), Maria Ferrantini (a), Maria C. Galli (a), Mauro Giacomini (e), Annarita Meneguz (f), Cristina Messa (g), Giovanni Migliaccio (a), Franca Moretti (a), Carlo Petrini (h), Maria Picchio (i), Franca Podo (a,d), Paola Rizza (a), Maria Romero (a,d), Mario Salmona (l), Ugo Visconti (a,d), Claudio Lombardo (d, m)

(a) *Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
(b) *Dipartimento di Medicina, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma*
(c) *Dipartimento di Oncologia Sperimentale e Medicina Molecolare; Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*
(d) *Alleanza Contro il Cancro, Roma*
(e) *Dipartimento di Informatica Sistemistica e Telematica, Università di Genova, Genova*
(f) *Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
(g) *Facoltà di Medicina e Chirurgia, Ospedale San Gerardo, Centro di Bioimmagini Molecolari, Monza*
(h) *Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
(i) *Dipartimento di Medicina Nucleare e Centro PET, Istituto Scientifico H. S. Raffaele, Milano*
(l) *Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare; Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano*
(m) *Rapporti Scientifici Internazionali Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova*

Introduzione

I notevoli progressi compiuti dalla ricerca biomedica negli ultimi venti anni hanno portato ad un formidabile aumento delle potenzialità di applicazione dei risultati della ricerca in campo medico e sanitario. Tuttavia, la possibilità concreta di traslare le importanti scoperte della ricerca di base dal laboratorio alla loro applicazione clinica e eventuale sviluppo industriale si è rivelata in questi ultimi anni sempre più difficoltosa per un complesso di motivi, che hanno spinto la comunità scientifica e i governi nazionali ad intraprendere iniziative di promozione della "ricerca traslazionale". Nel percorso traslazionale che include tutte le fasi previste per l'immissione di un farmaco sul mercato, vale a dire gli studi pre-clinici e quelli clinici di fase I, II (distinti in IIa e IIb) e III, sono stati identificati alcuni 'colli di bottiglia' che rallentano il processo di trasferimento. Tra essi, l'assenza o la natura frammentata di infrastrutture di ricerca dedicate alla medicina traslazionale emerge come ostacolo determinante per un efficiente sviluppo di nuovi farmaci e strategie terapeutiche innovative a partire dai risultati della ricerca sviluppata in ambienti accademici, dove spesso mancano le strutture e competenze necessarie per affrontare il passaggio che porta dalla scoperta di scientifica all'allestimento di una documentazione complessa necessaria per l'avvio di una fase clinica sperimentale nell'uomo. Occorre inoltre creare nuovi modelli di interazione, basati su criteri di trasparenza e sinergismo, tra industriale accademia e industria, anche attraverso la creazione di infrastrutture di ricerca promosse da istituzioni pubbliche e governative, in un'ottica di comune interesse per lo sviluppo della ricerca sanitaria e della competitività del paese.

Il progetto di infrastruttura di ricerca pan-europea *European Advanced Translational Research InfraStructure in Medicine* (EATRIS) nasce con lo scopo di promuovere e sostenere una traslazione più rapida ed efficiente delle scoperte scientifiche in biomedicina verso lo sviluppo di prodotti e approcci innovativi per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle

patologie di maggior interesse ed elevato impatto sanitario ed economico per i paesi membri della Comunità Europea.

EATRIS è una delle infrastrutture di ricerca identificata come prioritaria dallo *European Strategy Forum on Research Infrastructure* (ESFRI) nella sua prima Roadmap pubblicata nel 2006 e il progetto di fase preparatoria è stato finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del Settimo Programma Quadro. Alla fase preparatoria, iniziata nel 2008 e terminata a dicembre 2010, hanno partecipato Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Norvegia, Regno Unito, Svezia e Spagna.

EATRIS fornirà supporto a progetti di ricerca traslazionale che abbiano già superato la fase del *proof-of-principle*, cioè dell'indicazione di potenziale fattibilità e utilità della traduzione di una scoperta scientifica in una applicazione clinica. EATRIS sarà in grado di sostenere tutte le fasi del processo traslazionale fino alla fase di *proof-of-concept* nell'uomo, cioè fino alla sperimentazione clinica di fase I-IIa, favorendo sia la ricerca accademica *no-profit* con importanti ricadute sanitarie potenziali, sia le fasi di ricerca e sviluppo orientate ad un trasferimento dei risultati all'industria che proseguirà nella fase di sviluppo e commercializzazione. Un primo nucleo di aree di patologia oggetto di interesse di EATRIS include cancro, malattie metaboliche, malattie neurologiche, malattie cardiovascolari e malattie infettive. Particolare attenzione sarà dedicata alle malattie rare e orfane. È prevista l'inclusione di altre patologie dopo il consolidamento della fase operativa dell'infrastruttura.

EATRIS fornirà un'ampia gamma di servizi, consentendo da una parte l'accesso alle infrastrutture europee più all'avanguardia per la sperimentazione preclinica e clinica, dall'altra offrendo consulenze che riguarderanno, ad esempio, definizione di piani di sviluppo per specifici prodotti o strategie da un punto di vista sia tecnico-scientifico che economico-finanziario, aspetti inerenti al diritto di proprietà intellettuale, agli aspetti regolatori ed etici, ai costi trasferimento tecnologico e all'interazione con l'industria. Un'altra importante tipologia di servizio che EATRIS offrirà riguarda l'attività di formazione su aspetti critici particolarmente rilevanti per la ricerca traslazionale, quali gli aspetti regolatori ed etici e la formazione di ricercatori di laboratorio e clinici sulle diverse fasi di sviluppo preclinico e clinico, in modo da promuovere una cultura condivisa dell'intero processo traslazionale. EATRIS offrirà i suoi servizi a varie tipologie di utenti che includono ricercatori di base e clinici che operano nel settore della biomedicina in ambito universitario, in istituti di ricerca oppure in piccole-medie imprese che mancano delle infrastrutture e competenze necessarie per far procedere i loro progetti di ricerca dallo stadio di scoperta alla fase di studio preclinico e/o clinico.

L'infrastruttura EATRIS è basata su Centri (*Translational Centres*), nei quali le strutture fisiche (laboratori e *facilities*) di elevato standard qualitativo sono associate a competenza scientifica di eccellenza ed elevata professionalità nella gestione del processo traslazionale. I Centri EATRIS sono costituiti da istituzioni di ricerca biomedica e clinica con esperienza di ricerca traslazionale, che dedicano parte della propria infrastruttura (laboratori, *facilities*, *expertise*, *know-how*, personale qualificato) a EATRIS e integrano le proprie attività in modo da costituire un nucleo in cui siano presenti tutte le discipline e le competenze richieste per il percorso traslazionale.

Nell'ambito delle aree delle patologie sopra menzionate, EATRIS ha identificato un insieme di prototipi di prodotti (*product prototype*) per i quali avviare il piano di sviluppo e giungere in tempi brevi a poter fornire servizi specifici. I prototipi di prodotti individuati da EATRIS includono: agenti diagnostici (con particolare riferimento a *Tracers per imaging*), i Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), i farmaci a piccole molecole (*Small Molecules*), i Biomarcatori e i Vaccini. Per ciascun prototipo di prodotto è stata creata una *Task Force* con funzioni di coordinamento dei vari Centri nazionali in grado di fornire servizi per quel prodotto.

La realizzazione dell'infrastruttura EATRIS è articolata in tre fasi: una fase preparatoria (triennale, dal 2008 al 2010) da poco conclusa, una fase di transizione/costruzione che consentirà di verificare le capacità dei vari Centri di fornire servizi e di coordinarsi/cooperare tra loro, e la fase operativa dell'infrastruttura.

Aggiornamento sullo stato di avanzamento del progetto EATRIS

Il 31 dicembre 2010 è terminata la fase preparatoria del progetto EATRIS, iniziata nel 2008. L'obiettivo della fase preparatoria era di definire un concetto sostenibile a lungo termine di infrastruttura pan-europea per la ricerca traslazionale, mediante la realizzazione di uno *status* legale, la definizione delle condizioni e regole di accesso all'infrastruttura stessa e di un piano finanziario sostenibile per la sua operatività. A questi impegni vanno aggiunte la necessità di definire un nuovo concetto di formazione di figure professionali esperte in ricerca traslazionale, un sistema per l'armonizzazione dei metodi della ricerca traslazionale e di metodologie che favoriscano e garantiscano il rispetto degli aspetti regolatori ed etici. Alla fase preparatoria hanno partecipato i rappresentanti governativi dei Paesi membri del consorzio EATRIS, e i rappresentanti scientifici delle istituzioni nazionali designate dai rappresentanti governativi. I rappresentanti governativi e quelli scientifici, nominati dai governi dei Paesi membri di EATRIS, intendono adottare per EATRIS lo *status* legale di *European Research Infrastructure Consortium* (ERIC), come stabilito dalla Council Regulation (EC) n° 723/2009 del 25 giugno 2009. È stato recentemente firmato dai diversi partner governativi un *Memorandum of Understanding* che rappresenta il primo passaggio di impegno dei paesi verso la costituzione dello stato legale della infrastruttura di ricerca EATRIS-ERIC.

Gli ultimi mesi della fase preparatoria sono stati caratterizzati dalla definizione delle iniziative da avviare e da una notevole accelerazione nella loro implementazione con lo scopo di ridurre il più possibile la durata della fase di transizione. Con l'avvio della fase di transizione nel 2011, EATRIS intende iniziare un processo sperimentale di apertura dell'infrastruttura agli utenti. Dal 1° gennaio 2011 i rappresentanti governativi intendono stabilire una *Implementation Phase* il cui obiettivo è iniziare l'erogazione di servizi da parte dei Centri partecipanti a EATRIS. La struttura di coordinamento centrale di EATRIS, o *Coordination & Support* (C&S), intende avviare una fase di verifica interna dell'infrastruttura sia a livello del coordinamento centrale che a livello delle varie componenti di servizio, mediante la selezione e successiva implementazione in tempi brevi di Progetti Pilota.

Il nodo italiano e ISS/ACC

Durante tutta la fase preparatoria del progetto, diversi colleghi dell'ISS e di altre istituzioni e reti, inclusa ACC, hanno partecipato attivamente alle attività dei vari *Work Package* (WP). In particolare, l'ISS è stato responsabile del WP8 (*Regulatory issues relevant for a joint EATRIS infrastructure*) che aveva come scopo la definizione di un insieme di regole e raccomandazioni condivise dai vari centri EATRIS riguardanti gli aspetti etici e regolatori importanti per la ricerca traslazionale in medicina. Il lavoro svolto finora ha portato alla pubblicazione dei seguenti documenti: i) *First-In-Man Manual*, ossia un manuale contenente le informazioni di rilievo per lo sviluppo di un IMP (*Investigational Medicinal Product*) dal laboratorio alla prima somministrazione a volontari/pazienti in studi clinici di fase I; ii) un documento riguardante la

sperimentazione animale nei vari Paesi partecipanti ad EATRIS nel quale sono state raccolte le raccomandazioni generali che potrebbero essere condivise in fase di sviluppo dell'infrastruttura; iii) un documento sugli aspetti etici della ricerca traslazionale. È in fase di preparazione un documento che proporrà un modello di gestione di uno studio clinico *First-In-Man* (FIM) applicato a un Prodotto Medicinale per Terapie Avanzate (PMTA).

L'ISS ha altresì partecipato attivamente al WP9 (*Extension during Preparatory Phase & Dissemination*), organizzando lo *Stakeholders Meeting* (Roma, 7-8 ottobre 2010) che ha visto la partecipazione dei partner governativi e scientifici di tutti i paesi partner in EATRIS.

ACC ha partecipato ai lavori: a) del WP7 (*Standardisation & Harmonisation of methods and data handling in EATRIS centres*), contribuendo alla realizzazione di un documento che tratta degli aspetti di standardizzazione e armonizzazione nella ricerca traslazionale; b) del WP5 (*Design of physical infrastructure*), riguardo all'identificazione delle specifiche caratteristiche strutturali necessarie per le varie infrastrutture dedicate allo sviluppo dei vari prototipi di prodotti; c) del WP2 (*Legal structure & governance of the operation phase*), per gli aspetti legali dell'infrastruttura EATRIS.

L'Italia ha assunto un ruolo rilevante nell'ambito del progetto, conseguendo il coordinamento di due delle cinque *Task Force* di EATRIS, e cioè quelle che riguardano i PMTA e le Piccole Molecole. Al momento l'attività delle due *Task Force* è rivolta alla preparazione di documenti a carattere "promozionale" rivolti sia all'industria che all'accademia. Infine, l'ISS ha lavorato in sinergia con il Ministero della Salute per la partecipazione alla selezione dell'ufficio del C&S di EATRIS, con la preparazione di un *Bidding Book* per la candidatura italiana, e per la nomina di Direttore Scientifico, proponendo un candidato proveniente dall'ISS. L'ufficio C&S di EATRIS è stato assegnato all'Olanda, a seguito di votazione dei partner governativi. Il ruolo di Direttore Scientifico di EATRIS è stato assegnato a Giovanni Migliaccio, Direttore del Reparto di Terapia Genica e Cellulare del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell'ISS.

Partenariato nazionale

La *Italian Advanced Translational Research InfraStructure* (IATRIS) rappresenta il Centro italiano di EATRIS. La IATRIS è in realtà un nodo, essendo costituita da una rete di istituzioni che comprende l'ISS, Alleanza Contro il Cancro (ACC), il Network Italiano per l'Imaging Molecolare (IMINET), l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRFMN) e il CNR. La IATRIS è coordinata dall'ISS, in virtù del mandato affidato dal MIUR a tale istituzione e confermato dal Ministero della Salute che partecipa al progetto EATRIS come partner governativo.

Le istituzioni partecipanti alla IATRIS sono state indicate come referenti principali per competenze e servizi per la medicina traslazionale per specifici prototipi di prodotti come di seguito specificato:

- Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell'ISS: PMTA
- IMINET: *Tracers per imaging*
- Dipartimento di Medicina Sperimentale del CNR: *Small Molecules*
- IRFMN: *Small Molecules*
- ACC: Biomarcatori, PMTA, *Small Molecules* (la rete degli IRCCS oncologici afferenti ad ACC potrà rendere disponibili le unità cliniche per gli studi di fase I-IIa).

È stato attivato il sito web della IATRIS (www.iatris.it) quale strumento di comunicazione tra i membri della IATRIS e la comunità scientifica nazionale e in particolare con i potenziali utenti.

All'interno della IATRIS è stato poi istituito il RIMTA (Rete Italiana per i Medicinali per Terapie Avanzate), ovvero la rete dei centri nazionali che si occupano di ricerca traslazionale nel campo dei PMTA, coordinata dall'ISS. Gli istituti al momento coinvolti nel RIMTA sono: tre IRCCS membri di ACC [Fondazione San Raffaele del Monte Tabor (HSR), Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI) e Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR)], il Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari", e l'Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT).

Tali istituti sono stati identificati sulla base dell'esistenza di competenze precedenti documentate da *site visits* e incontri informativi sulle tipologie di produzioni specifiche di PMTA per studi clinici. Le istituzioni aderenti al RIMTA partecipano alla IATRIS come Associated Partners. È prevista l'adesione al RIMTA di altri membri di ACC e di altri Centri nazionali impegnati in attività di ricerca traslazionale consolidata nel settore dei PMTA. All'avvio delle attività collegate alla identificazione dei Centri EATRIS per i prototipi di prodotti, l'ISS ha organizzato il workshop EATRIS sui PMTA, mentre l'IRFMN ha curato la realizzazione di quello per le Piccole Molecole. Nel portale dell'ISS è accessibile un sito sui PMTA (<http://www.iss.it/pmta/index.php?lang=1>) contenente documenti che offrono un'ampia panoramica sulle varie applicazioni di questa categoria di nuovi agenti terapeutici. Per quanto riguarda le attività finalizzate alla formazione di ricercatori specializzati nel campo della medicina traslazionale, oggetto di un Work Package EATRIS dedicato (WP6, *Development of a training & education concept as part of the EATRIS infrastructure*), l'IRFMN ha organizzato ed ospitato il primo 'Introductory PhD Course in Translational Medicine' nella settimana dall'8 al 12 novembre 2010.

Prospettive future del Nodo nazionale

A livello nazionale, la IATRIS intende lanciare per il 2011 tre iniziative che serviranno a verificare la capacità sia di coordinamento tra le varie realtà della rete nazionale, sia di interazione con il C&S di EATRIS durante la fase di transizione.

La prima iniziativa, che partirà all'inizio del 2011, riguarderà l'individuazione di Progetti Pilota nazionali, nell'area dei PMTA o dei *Tracer*, che la IATRIS potrebbe sottoporre al C&S di EATRIS. I progetti scelti, che dovrebbero coinvolgere almeno un centro EATRIS europeo, dovrebbero partire entro la fine dell'estate 2011. I Progetti Pilota avranno lo scopo di verificare il funzionamento dell'infrastruttura EATRIS, sia a livello del coordinamento centrale che a livello delle varie componenti di servizio.

Le altre due importanti iniziative di riguardano l'apertura della IATRIS alle altre realtà nazionali, e consistono rispettivamente nel lancio di un'indagine conoscitiva a diffusione capillare sul territorio nazionale, finalizzata alla raccolta di informazioni sui centri italiani impegnati nella ricerca traslazionale, e nel lancio di bando per utenti nazionali che vogliano sottoporre progetti da sviluppare o completare utilizzando i servizi offerti dalla rete nazionale IATRIS. ACC potrebbe quindi assumere un ruolo progressivamente sempre più importante, partecipando non solo per la componente clinica in campo oncologico, ma anche con le componenti di servizio per i vari prodotti, dai biomarcatori alle piccole molecole e ai *tracer*. La partecipazione di ACC alla rete RIMTA potrebbe essere sviluppata dopo una verifica più articolata delle sue potenzialità infrastrutturali e delle *expertise*, in funzione dello svolgimento nei diversi istituti di progetti di oncologia traslazionale "in qualità".

Bibliografia di riferimento

- Adams JU. Building the bridge from bench to bedside. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:463-4.
- Albani S, Prakken B. The advancement of translational medicine - from regional challenges to global solutions. *Nature Medicine* 2009;15:1006-9.
- Butler D. Translational research: Crossing the valley of death. *Nature* 2008;453:840-42.
- Council Regulation (EC) No 723/2009 on the Community legal framework for a European Research Infrastructure Consortium (ERIC). Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:206:0001:0008:EN:PDF>
- European Strategy Forum on Research Infrastructures. *European roadmap for research infrastructures. Report 2006*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/research/infrastructures/pdf/esfri/esfri_roadmap/roadmap_2006/esfri_roadmap_2006_en.pdf#view=fit&pagemode=none; ultima consultazione 21/01/10.
- Feldman A. Does academic culture support translational research? *Clinical and Translational Science* 2008;1:87-8.
- Gainotti S, Petrini C. Insurance policies for clinical trials in the United States and in some European countries. *J Clin Res Bioethics* 2010 (in corso di stampa)
- Mankoff SP, Brander C, Ferrone S, Marincola FM. Lost in Translation: Obstacles to Translational Medicine. *J Transl Med* 2004;2:14.
- Marincola FM. Translational medicine: A two-way road. *J Transl Med* 2003;1:1.
- Moran N. Public sector seeks to bridge 'valley of death'. *Nature Biotechnology* 2007;25:266.
- Petrini C. Ethical issues in translational research. *Perspectives in Biology and Medicine* 2010;53:517-533;
- Petrini C. From bench to bedside and to health policies: ethics in translational research. *Clin Ter* 2011 (in corso di stampa)
- Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008;299:211-3.