



VALUTAZIONE DELL'OPPORTUNITÀ DI CREARE UN CENTRO DI RICERCA DEDICATO ALLA MEDICINA PERSONALIZZATA NEL TERRITORIO REGIONALE

Documento elaborato da Antonio Zangrilli nell'ambito dell'incarico ricevuto dalla Regione Valle d'Aosta
(Provvedimento dirigenziale n. 4462 del 1° settembre 2017)

Finale

Aosta, 31 ottobre 2017

SOMMARIO

1	Introduzione	3
2	Analisi dello stato sulle strutture di ricerca dedicate alla medicina personalizzata	5
2.1	<i>La medicina personalizzata</i>	5
3	Stato dell'arte nazionale e internazionale delle strutture dedicate alla medicina personalizzata	7
3.1	<i>Stato dell'arte nazionale</i>	8
3.1.1	Lo Human Technopole	8
3.1.2	Altri centri in Italia	11
3.2	<i>Stato dell'arte internazionale</i>	16
3.2.1	Stato dell'arte della medicina personalizzata in Europa	16
3.2.2	Stato dell'arte della medicina personalizzata in ambito internazionale	20
4	Sintetica analisi costi-ricavi-benefici e sostenibilità a medio-lungo termine dello HTVDA	24
4.1	<i>Sostenibilità a medio e lungo termine del centro di ricerca</i>	34
5	Elementi di contesto che rendono valida l'operazione human technopole Valle d'Aosta	37
6	Ambiti di ricerca per un miglior rapporto costi-ricavi-benefici	41
6.1	<i>I dati sul cancro in Italia e nella regione Valle d'Aosta</i>	41
6.2	<i>I dati sulle malattie neurodegenerative in Italia e Valle d'Aosta [18][17]</i>	43
7	Possibili partner accademici e in ambito sanitario interessati a partecipare al progetto	46
8	Problematiche etiche	48
9	Definizione degli aspetti tecnologici relativi alle procedure amministrative per la realizzazione del progetto	51
9.1	<i>Attrezzature per il sequenziamento del genoma umano.</i>	51
9.2	<i>Attrezzature per lo storage dei dati</i>	51
9.3	<i>Attrezzature da laboratori</i>	52
10	Conclusioni	53
11	Bibliografia	56
Appendice 1	Errore. Il segnalibro non è definito.	

1 INTRODUZIONE

La Regione Valle d'Aosta è intenzionata a valutare l'opportunità di realizzare nel territorio regionale un centro di ricerca a supporto della **Medicina personalizzata (MP)**, preventiva e predittiva, denominato **Human Technopole Valle d'Aosta (HTVDA)**. La costituzione dello HTVDA è funzionale all'attuazione della Strategia Regionale di Ricerca e Innovazione per la specializzazione intelligente della Valle d'Aosta per il periodo 2014/2020.

L'obiettivo dello HTVDA è la promozione della salute in ambito regionale, introducendo nella regione il modello della Medicina personalizzata, predittiva e preventiva, basata sull'elaborazione di profili genomici della popolazione locale e sulla costituzione di una banca dati regionale. Lo studio del genoma sarà finalizzato da un lato a sostenere l'attività clinica svolta dall'ospedale della Valle d'Aosta, fornendo dati sul genoma del paziente che possano contribuire a somministrare le migliori cure, personalizzate sulle caratteristiche genetiche dello stesso, e dall'altro ad alimentare l'attività di ricerca per individuare nuovi biomarcatori capaci di diagnosticare con largo anticipo l'insorgenza della malattia (realizzazione di kit diagnostici) oltre che poter essere utilizzati, all'esterno del centro¹, come bersaglio molecolare per lo sviluppo di nuovi farmaci. La ricerca del centro sarà prevalentemente rivolta ad indagini scientifiche per l'individuazione di nuovi kit diagnostici in campo oncologico e malattie neurodegenerative. La scelta del campo di indagine sarà lasciata ai consorzi che parteciperanno al bando i quali tuttavia dovranno giustificarla in termini di ricadute in ambito locale e di sviluppo delle attività del centro sia in ambito nazionale che internazionale.

Le attività realizzate nel centro riguarderanno la stratificazione della popolazione, la raccolta dei campioni e la produzione di dati clinici che saranno progettate e attuate in collaborazione con la AUSL di Aosta. Nel centro saranno avviate attività di ricerca basate sui dati genetici raccolti, che costituiranno importanti opportunità per la crescita dei ricercatori locali e l'attrazione di ricercatori esterni alla Regione. In tal modo la Regione intende realizzare un'importante infrastruttura di ricerca capace di generare sviluppo sul territorio, nonché contrastare il fenomeno della "fuga dei talenti", con la conseguente perdita di valore intellettuale fondamentale al suo sviluppo.

Per la costituzione del centro la Regione intende emanare un avviso pubblico cui potranno rispondere raggruppamenti di imprese organismi di ricerca che dovranno presentare un piano quinquennale di attività del centro (programma di ricerca).

Il presente documento è stato redatto dal dott. Antonio Zangrilli, incaricato dalla Regione Valle d'Aosta con il provvedimento dirigenziale n. 4462 del 1° settembre 2017, a cui è stato assegnato il compito di svolgere le seguenti attività:

- a. analisi dello stato dell'arte nazionale e internazionale per quanto riguarda le strutture di ricerca dedicate alla medicina personalizzata, preventiva e predittiva;
- b. elaborazione di una sintetica analisi costi-ricavi-benefici e di sostenibilità a medio-lungo termine della realizzazione dello *Human Technopole Valle d'Aosta*;

¹ In particolare da aziende farmaceutiche.

- c. individuazione degli elementi di contesto che rendono valida l'operazione;
- d. individuazione di possibili partner accademici e in ambito sanitario interessati a partecipare al progetto;
- e. individuazione degli ambiti di ricerca che garantirebbero un miglior rapporto costi-ricavi-benefici;
- f. individuazione delle problematiche etiche;
- g. supporto alla definizione degli aspetti tecnologici relativi alle procedure amministrative per la realizzazione del progetto.

2 ANALISI DELLO STATO SULLE STRUTTURE DI RICERCA DEDICATE ALLA MEDICINA PERSONALIZZATA

2.1 La medicina personalizzata

La Medicina personalizzata (definita anche medicina di precisione) è un modello di medicina che si caratterizza per la possibilità di misurare la suscettibilità di ogni singola persona alle malattie (attività preventiva), di misurarne il livello di rischio (attività predittiva) e di formulare la terapia più adatta per quella persona (terapia personalizzata) in base alla costituzione genetica. La Medicina personalizzata utilizza nuovi farmaci capaci di interagire con nuovi bersagli molecolari individuati grazie allo studio del genoma umano, per assicurare il miglior esito possibile in termini di salute.

Il fondamento della Medicina personalizzata risiede nella differenza delle persone e del loro patrimonio genetico: ciascuno rappresenta un individuo unico che risponde in modo diverso al trattamento dei farmaci e, pertanto, il modello di terapia proposto e somministrata dovrà essere unico.

Nella tabella seguente sono riportate alcune definizioni di medicina personalizzata comunemente riconosciute in campo scientifico e medico.

Definizione	Fonte
Prevenzione, diagnosi e terapia di una specifica malattia in base al profilo genetico individuale	Carlson
Uso di nuovi metodi di analisi molecolare per gestire meglio una malattia o la predisposizione a patologia	Personalised medicine coalition
Fornire il trattamento giusto al paziente giusto, alla dose giusta	Unione Europea
Medicina basata sulle informazioni cliniche, genetiche e ambientali di ciascuna persona	American Medical Association
Medicina che utilizza le informazioni su geni, proteine e ambiente della persona per prevenire, diagnosticare e curare le malattie	National cancer institute

Tabella 1 – Definizioni di medicina personalizzata (fonte [1])

La Commissione europea ha fornito una definizione di Medicina personalizzata ampiamente condivisa nell'ambiente medico e scientifico perché fa riferimento sia alla fase terapeutica che a quella diagnostica e di prevenzione delle patologie sulla base dell'identificazione dei fattori di rischio e di predisposizione genetica: *“un modello di medicina che utilizza il profilo molecolare per individuare la corretta strategia terapeutica per la persona giusta al tempo giusto e/o per identificare la predisposizione alla malattia e/o rendere possibile una prevenzione tempestiva e mirata”*².

In base alla definizione della Commissione europea si può affermare che il modello di Medicina personalizzata si propone i seguenti obiettivi:

² Fonte [2], pag. 8.

- a. Capacità di assumere decisioni cliniche basate su maggiori informazioni;
- b. Maggior probabilità di esiti desiderati grazie a terapie più mirate;
- c. Ridotta probabilità di eventi avversi e reazioni indesiderate ai farmaci;
- d. Focalizzazione sulla prevenzione e predizione piuttosto che reazione a malattie già sintomatiche;
- e. Contenimento dei costi sanitari senza rinunciare alla qualità delle cure.

Nella situazione attuale la Medicina personalizzata è un modello terapeutico possibile e implementabile nel sistema sanitario, grazie, soprattutto, alle scoperte scientifiche e alle innovazioni che sono avvenute nel campo della genomica e delle materie affini (proteomica, transcrittomica, epigenomica, ecc.), comunemente indicate con il neologismo *omica* (in inglese *omics*).

L'avvento della biologia molecolare (genomica) ha consentito una rivalutazione del momento diagnostico rispetto al valore assunto dalle terapie, per mezzo dell'individuazione di biomarcatori che consentono di predire lo sviluppo delle malattie, fornire dati certi per la prognosi e migliorare la possibile risposta alle terapie. Inoltre si sta assistendo all'introduzione di farmaci mirati, frutto delle scoperte in campo genetico, capaci di riconoscere il bersaglio molecolare e combattere in modo più efficace la malattia.

Un buon esempio della Medicina personalizzata, già in uso, riguarda il cancro al seno: le donne che rispondono positivamente al biomarcatore HER2 possono essere trattate con l'Herceptin, un farmaco innovativo a bersaglio specifico che rallenta il progredire della malattia in fase metastatica allungando la speranza di vita o permettendo la guarigione. Purtroppo le donne che non rispondono all'HER2 non possono beneficiare del trattamento innovativo.

È anche possibile utilizzare la genomica per verificare come un cancro può reagire alla radioterapia, che significa utilizzare molto meno sessioni di radioterapia, oppure ad un trattamento chemioterapico tradizionale.

Il potenziale della genomica è enorme, in quanto può essere utilizzata per effettuare diagnosi più precise, per realizzare nuovi dispositivi medici, oppure per velocizzare gli studi clinici necessari allo sviluppo di nuovi farmaci con il fine di rendere disponibili le nuove cure in tempi più rapidi.

3 STATO DELL'ARTE NAZIONALE E INTERNAZIONALE DELLE STRUTTURE DEDICATE ALLA MEDICINA PERSONALIZZATA

Nel presente paragrafo sono descritte le iniziative nazionali che si propongono di realizzare modelli di Medicina personalizzata mediante:

- 1) Stratificazione al livello di popolazione utilizzando biomarcatori;
- 2) Utilizzo della genomica (*omics*) e tecnologie simili ai fini diagnostici e terapeutici;
- 3) Storage e analisi dei dati (sul genoma, clinici, stili di vita, ecc.) per attività di ricerca.

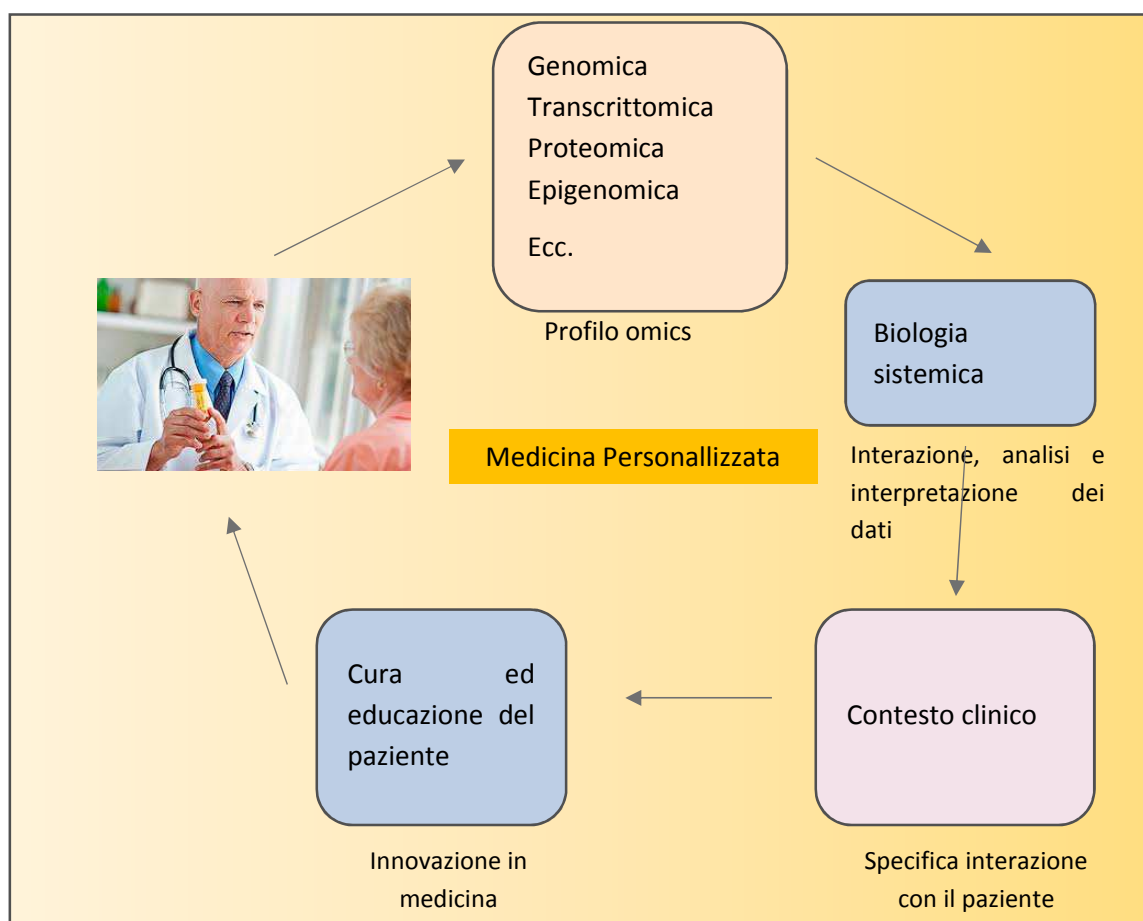


Figura 1 - Modello di medicina personalizzata

3.1 Stato dell'arte nazionale

3.1.1 *Lo Human Technopole*³

Lo Human Technopole (HT), localizzato nell'ex area EXPO di Milano, rappresenta l'iniziativa più importante, e probabilmente l'unica, in Italia che si propone di sviluppare nuovi approcci di medicina personalizzata per contrastare due gruppi di patologie - quelle oncologiche e le malattie neurodegenerative - ricorrendo a:

- i. tecniche di stratificazione della popolazione;
- ii. studio degli *omics*;
- iii. *storage* ed analisi dei dati e combinazione delle informazioni genetiche con quelle relative agli stili di vita.

Con lo HT lo Stato italiano si propone di inserire l'Italia tra i paesi leader nello sviluppo ed utilizzo del modello di Medicina personalizzata.

L'avvio del progetto HT è previsto nell'autunno 2017 con l'assunzione dei primi 83 ricercatori entro l'anno. Gradualmente sarà assunto altro personale, con assunzioni a cadenza semestrali, fino ad arrivare a regime, nel 2024, a 1.500 addetti e 35.000 m² utilizzati. L'investimento complessivo previsto è pari a 1,5 mld€ con un budget annuale di 150 mln€ fino al 2024.

Le patologie cui saranno dirette le attività di ricerca dello HT sono:

- i. Oncologia,
- ii. Malattie neurodegenerative (Alzheimer, SLA, Parkinson's).

Sarà sviluppato un approccio integrato che si avvarrà della genomica, della scienza dell'alimentazione e dell'analisi dei dati al fine di sviluppare approcci terapeutici personalizzati per la cura e la prevenzione delle malattie oncologiche e neurodegenerative che hanno un elevato impatto sanitario e sociale. Una parte dell'attività di ricerca dello HT sarà, inoltre, dedicata allo sviluppo di nuove tecnologie in campo medico ed alimentare. Pertanto, i dati ottenuti dallo studio del genoma saranno combinati con le informazioni sugli stili di vita e nutrizionali delle persone sottoposte a sperimentazione, per comprendere come fattori esogeni incidono sullo sviluppo o sul progredire della malattia.

Nella fase iniziale di avvio sono previsti 7.000 screening genomici all'anno sia su pazienti sani che malati per identificare i fattori di rischio delle malattie oncologiche e neurodegenerative. A regime gli screening saranno aumentati fino a 30.000 l'anno.

I soggetti coinvolti nel progetto sono collocati nell'area di Milano e del nord Italia con competenze complementari negli ambiti di ricerca che saranno avviati nello HT, oltre che per la capacità di fornire personale (dottorandi) altamente qualificato:

- l'Istituto Italiano di Tecnologia e le tre università milanesi (il Politecnico di Milano, l'Università statale di Milano, l'Università Bicocca),
- l'Istituto di ricerche farmacologiche M. Negri, l'Istituto Italiano di Genetica Molecolare, il CREA (Consiglio Ricerca in Agricoltura ed Analisi Economia Agraria),

³ Le informazioni riportate nel presente paragrafo sono state acquisite dai documenti [4][5][6]

- una rete di ospedali di alto livello comprendente: Istituto Europeo di Oncologia, Istituto Nazionale Tumori, Humanitas, Istituto Neurologico C. Besta, Ospedale Maggiore Policlinico, Ospedale Universitario San Gerardo – Milano Bicocca, Ospedale San Raffaele,
- il centro nazionale di calcolo ad alte prestazioni CINECA, Institute for Scientific Interexchange Foundation – Torino, Fondazione Edmund Mach – Trento.

La presenza della rete di ospedali nel progetto garantirà l'accesso a campioni biologici e dati clinici della popolazione che sarà sottoposta allo screening del genoma. In fase di implementazione del progetto saranno coinvolti anche altri centri di ricerca ed ospedali di altre regioni al fine di estendere, gradualmente, le attività di ricerca all'intero territorio nazionale.

L'attività di ricerca dello HT sarà organizzata in sette centri e 4 *facility*, strutture di servizio comune ai centri.

I centri (C) rappresentano dei "gruppi di ricerca" specializzati su diverse tematiche di ricerca:

- C1 è il centro di *onco genomics* (la genomica applicata all'oncologia) che attraverso lo studio del genoma si propone di individuare *biomarker* che possano essere utilizzati:
 - i. per finalità diagnostiche, per identificare quanto più precocemente la malattia;
 - ii. per finalità predittive, per identificare il rischio di sviluppare la malattia;
 - iii. per finalità prognostiche, per valutare l'evoluzione della malattia;
 - iv. per finalità predittive, per identificare la risposta ai farmaci.

Durante le fasi iniziali le attività di ricerca saranno indirizzate a studiare il genoma delle forme tumorali più frequenti e particolarmente aggressive quali: seno, polmone, ovario, prostata e colon.

- C2 è il centro di ricerca in *neuro genomics* (la genomica applicata alle malattie neurodegenerative). L'attività di ricerca sarà diretta allo studio del genoma dell'Alzheimer, della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e del Parkinson's, che sono malattie fortemente invalidanti e con elevato impatto sociale ed economico. L'attività di ricerca si propone di archiviare materiale biologico di soggetti ammalati ed analizzarne il genoma per identificare biomarcatori utili allo sviluppo di nuove e più efficaci terapie.
- C3 è il centro specializzato nella ricerca genomica applicata alla nutrizione e *agri-food*. In particolare, si studieranno le relazioni esistenti tra cibo, nutrizione e genoma e come l'alimentazione e gli stili alimentari possono influenzare il genoma. Lo scopo di tali ricerche è di sviluppare molecole di origine naturale con proprietà antiossidanti che contribuiscano a rafforzare il sistema immunitario. Tali molecole potranno essere utilizzate per produrre alimenti funzionali basati sul modello di dieta mediterranea.
- C4, C5 e C6 sono i centri specializzati nello sviluppo di tecnologie informatiche applicate allo studio del genoma (bio-informatica). Lo scopo è di sviluppare nuove tecnologie utili a gestire grandi quantità di dati al fine di trasformarli in informazioni utili da poter essere utilizzate nella ricerca (sviluppo di nuovi farmaci) e in campo medico.

Questa parte della ricerca riguarderà vari aspetti dell'informatica:

- i. l'archiviazione e l'accesso sicuro ai dati;
- ii. l'analisi dei dati mediante l'utilizzo di nuove tecnologie computazionali che fanno uso dell'Intelligenza Artificiale, con cui poter analizzare anche dati diversi da quelli sul genoma quali dati clinici e sugli stili di vita del paziente.

Oggi è possibile reperire una quantità enorme di dati sulle persone grazie all'utilizzo di dispositivi indossabili, che forniscono misure continue sullo stato di salute della persona, così

come è possibile indagare gli stili di vita facendo ricorso alla informazioni presenti sui social network. L'analisi dei dati con gli strumenti della bio-informatica fornirà informazioni utili per individuare dei biomarcatori e contribuire alla ricerca clinica per lo sviluppo di nuovi farmaci;

- iii. sviluppate tecnologie (interfacce utente evolute) per facilitare l'accesso ai dati al personale medico sia per attività di medicina predittiva che per finalità terapeutiche. Lo sviluppo di queste tecnologie richiederà personale specializzato in vari campi: informatici, ingegneri, statistici e matematici che dovranno saper interagire con il personale con *background* medico e biologico.

- C7 è il centro specializzato nella ricerca per sviluppare materiali intelligenti utilizzando i dati raccolti dalla mappatura del genoma.

Sono previste varie linee di ricerca per sviluppare diversi dispositivi intelligenti e a basso costo così da poter aver una larga diffusione sul mercato:

- i. dispositivi che attraverso il DNA garantiscano la tracciabilità agro-alimentare;
- ii. *packaging* intelligenti per migliorare la conservazione del cibo lungo la filiera di distribuzione;
- iii. sviluppo di dispositivi per la medicina preventiva che attraverso sistemi di *early detection* consentano di individuare la mutazione di cellule presenti nel sangue (biopsia liquida) e prevenire lo sviluppo di malattie oncologiche e neurodegenerative;
- iv. sviluppo di sensori miniaturizzati ed indossabili che permetteranno di monitorare lo stato di salute degli individui e dei pazienti.

L'attività svolta nei centri di ricerca si avvarrà di 4 "*Facility*" che hanno funzione di supporto logistico e infrastrutturale:

- F1 *Central Genomics*, che sarà dotata dei macchinari necessari per il sequenziamento del genoma di ultima generazione oltre che del personale qualificato necessario per preparare ed utilizzare i macchinari;
- F2 *Structural Imaging*, che è l'infrastruttura che sarà dotata di macchinari per l'*imaging*, per indagare, attraverso le immagini, le strutture molecolari delle cellule del genoma. L'acquisizione di macchinari di nuova generazione (Electron Diffraction Tomography –EDF) consentiranno di visualizzare immagini fino a livello atomico. Lo studio delle immagini è estremamente utile per la ricerca applicata dedicata allo sviluppo di nuovi farmaci e dispositivi diagnostici;
- F3 *Data Storage and High Performance Computing*, che è l'infrastruttura dedicata alla raccolta e archiviazione dei dati. È un *data center* appositamente progettato e strutturato per poter archiviare la notevole mole di dati che sarà generata dalle attività del progetto. Il centro sarà gestito in collaborazione con il CINECA di Bologna, che è il centro italiano che si occupa di super-computer. Sarà creata allo scopo una linea ad alte prestazioni che collegherà i due centri di Bologna e Milano dello HT;
- F4 *In Vivo and in Vitro Modeling*, che è l'infrastruttura dedicata alla raccolta di campioni biologici (in vitro) e animali (topi di laboratorio) per eseguire esperimenti scientifici e validare le ipotesi su cui si basano lo sviluppo di nuovi farmaci e/o kit diagnostici.

La spesa complessiva prevista per lo HT, riportata nel piano finanziario del progetto per i primi sette anni, è di 850 mln€. A regime, a partire dall'ottavo anno di attività, quando il centro sarà pienamente operativo,

saranno attivati tutti i centri e le *Facility* in cui saranno impiegate 1.500 persone, tra personale di ricerca e non, con un costo annuo previsto a 140 mln€⁴.

3.1.1.1 *Le filiali dello Human Technopole*

Tra le attività del progetto HT sono previste collaborazioni di ricerca con “filiali” esterne (*outstation*) e altri centri di ricerca con una previsione di spesa di 5 mln€ l’anno.

Allo stato attuale è noto che la fondazione San Michele ospiterà due “filiali” dello HT, la prima legata alla ricerca sulla post-genomica, la seconda indirizzata alla valutazione dell’impatto economico e sociale delle innovazioni in campo agricolo e alimentare. L’apertura della filiale trentina legata alla post-genomica consentirà di reclutare 30 nuovi ricercatori dedicati sui fondi di HT mentre la seconda, legata alla valutazione dell’impatto economico e sociale delle innovazioni, vedrà la creazione di una nuova area di ricerca da sviluppare in collaborazione con l’ateneo di Trento nell’ambito del Centro Agricoltura Ambiente Alimentazione e con l’Università di Bologna. Per questa iniziativa saranno reclutati 10 nuovi ricercatori, sempre su fondi HT.

L’investimento complessivo che ricadrà sulla Fondazione con le due *outstation* si aggira attorno a 1,5 mln€.

3.1.2 *Altri centri in Italia*

Nel presente paragrafo sono elencati centri che svolgono attività di ricerca sul genoma e in bioinformatica. Sono centri, per lo più accademici, che svolgono studi di ricerca di base sul genoma con l’obiettivo futuro e a lungo termine realizzare nuovi farmaci, sempre più mirati, per combattere il cancro e le malattie neurodegenerative.

Tra i centri citati nessuno ha in programma l’acquisizione e lo studio su larga scala di dati genomici mediante modelli di stratificazione della popolazione.

⁴ Fonti recenti portano il costo a 150 mln€ l’anno, fonte [3].

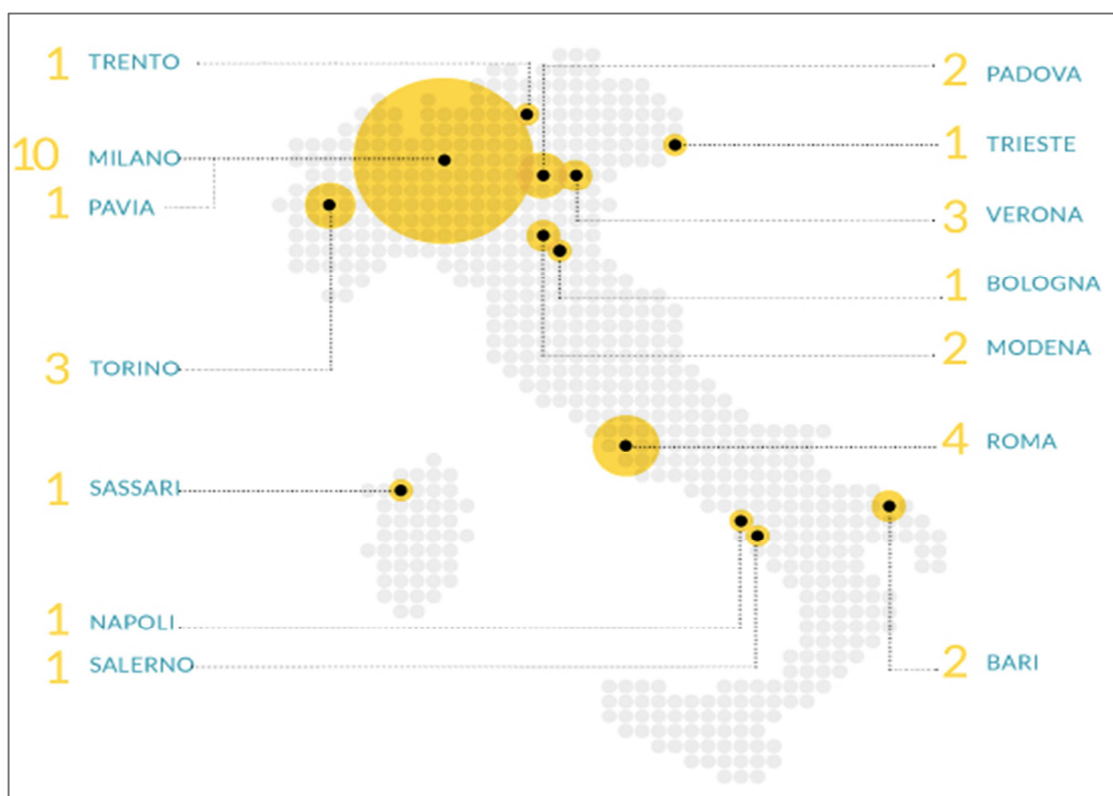


Figura 2 – Distribuzione dei centri di studio sul genoma in Italia (Fonte [1])

In Lombardia con 11 centri c'è la massima concentrazione dei centri di ricerca che studiano il genoma, segue il Veneto con 5 centri e il Lazio con 4 centri. Le regioni in cui vi è la presenza di uno o più centri sono: Piemonte ed Emilia Romagna con 3 centri, Campania e Puglia con 2 centri, seguono Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia e Sardegna con 1 centro di ricerca.

Di seguito si riportano alcune schede sintetiche in cui, per ogni regione, sono elencati i centri dedicati allo studio del genoma e l'ambito di riferimento.

LOMBARDIA

Università	Società/Altro	Ambito di Ricerca
Ospedale San Raffaele – Milano		"Sclerosi multipla Neurogenomica - malattie neuromuscolari - celiachia Ovaio policistico -malattie genetiche comuni Epigenomica"
	Nerviano Medical Science	Genomica oncologica
Center for Genomic Science IIT - Milano		mRNA -epigenetica - espressione genica

Istituto Nazionale Tumori - Milano		Mutazione BRCA1 e BRCA2 - genomica tumori
Istituto di tecnologie biomediche CNR - Milano		Sviluppo tecnologie
Campus IFOM- IEO -Milano		Mutazione BRCA1 e BRCA2 - genomica tumori
INGM - Milano		Integrative biology
Università degli Studi di Milano - Dipartimento di Bioscienze		Genomica computazionale
	Genomnia - Milano	Fornitore servizi bioinformatica e sequenziamento
	Fondazione Filarete -Milano	Bioinformatica
Università di Pavia		Biologia dello sviluppo

Degli 11 centri collocati nella regione Lombardia 3 hanno una focalizzazione nello studio del genoma dei tumori mentre 3 si occupano di bioinformatica.

VENETO

Università	Società/Altro	Ambito di Ricerca
	Personal Genomics	Sequenziamento e interpretazione genomi umani
	Centro di ricerca ARC-NET	Tumori
Università di Verona - Centro piattaforme tecnologiche -		Genomica funzionale
Università di Padova - Dip. Ingegneria informatica		Sviluppo algoritmi per genomica computazionale
	BMR Genomics	Sequenziamento - genomica vegetale,

		uomo
--	--	------

In veneto su 5 centri 4 hanno ad oggetto lo studio del genoma mentre uno la bio-informatica.

LAZIO

Università	Società/Altro	Ambito di Ricerca
IRCCS Santa Lucia - Roma		Farmacogenomica
Università La Sapienza - Azienda ospedaliera Sant'Andrea - Roma		Farmacogenomica
Università Tor Vergata – Facoltà di Medicina e Chirurgia – Laboratorio di genetica		Studi di genomica e analisi multigenica (psoriasi, alle cardiopatie congenite, alle malattie cardiovascolari, alla distrofia miotonica, alla fibrosi cistica)
Università La Sapienza - Ospedale San Camillo - Roma		Tumori ereditari

Nel Lazio sono presenti 4 centri tutti specializzati in attività di ricerca biotech.

PIEMONTE (PI) / EMILIA ROMAGNA (EE)

Università	Società/Altro	Ambito di Ricerca
Università di Torino (PI)		"Epigenomica umana Trascrittomica umana Genomica vegetale"
Human genetic foundation (PI)		Genetica delle popolazioni
Istituto per la ricerca e cura del cancro - Candiolo, TO (PI)		Genomi e trascrittomica oncologica
Università di Bologna (EE)		"Genomica tumori ematologici Genetica medica"
Università di Modena - Dip. Scienza della vita (EE)		Sviluppo e analisi di dati genomici

	CINECA (EE)	Storage dati
--	-------------	--------------

Sono presenti 6 centri con 2 specializzati in bio-informatica

ALTRE REGIONI

Università	Società/Altro	Ambito di Ricerca
Tigem - Università Federico II – NA (Campania)		Genetica – Malattie Rare
Università di Salerno -Laboratorio di Medicina Molecolare e Genomica – (Campania)		Sequenziamento genoma e boinformatica
Istituto tecnologie biomediche CNR – Bari (Puglia)		Bioinformatica e biologia computazionale - genomica funzionale e comparata
Università di Bari - Dip. Biotecnologie e Biofarmaceutica (Puglia)		Bioinformatica e banche dati
CIBIO - Università di Trento (Trentino Alto Adige)		"Metagenomica computazionale Microbiologia"
	Fondazione Edmund Mach (Friuli V. G.)	Genomica e Nutrizione
Università di Sassari - IRGB CNR - CRS4 (Sardegna)		Centro di sequenziamento e super calcolo

Sono presenti 6 centri con competenze diverse, dalla genomica delle malattie rare, alla genomica e nutrizione alla bioinformatica.

Una notazione particolare è per il Centro di Sequenziamento e Super calcolo dell'Università di Sassari – che ha pubblicato un articolo su Science ("**Low-Pass DNA Sequencing of 1200 Sardinians Reconstructs European Y-Chromosome Phylogeny**") - in cui è stato realizzato un progetto di sequenziamento del genoma umano di una parte limitata della popolazione che ha visto il coinvolgimento di 1.200 persone. Lo studio si proponeva di evidenziare che la popolazione della Sardegna raccoglie la maggioranza delle varianti del cromosoma Y presenti in Europa con cui si conferma la comparsa dell'Homo sapiens a circa 200.000 anni fa. La ricerca ha riguardato l'analisi dettagliata del DNA del cromosoma Y di 1.200 sardi e ad oggi è la casistica più numerosa mai raggiunta finora, grazie alle più avanzate tecniche per il sequenziamento

dell'intero genoma. Il CRS4 è stato coinvolto in questo studio nella fase di sequenziamento del DNA in laboratorio e nell'analisi finale dei dati, mettendo a disposizione le competenze informatiche e la potenza di Calcolo (120 Teraflop). Sebbene le finalità dello studio fossero diverse dal modello di Medicina personalizzata si è trattato uno dei primi casi di stratificazione della popolazione e raccolta di dati genetici su larga scala.

3.2 Stato dell'arte internazionale

Nel presente paragrafo sono descritte le iniziative realizzate in ambito internazionale che si propongono di realizzare modelli di Medicina personalizzata che, come già premesso, si fonda su:

- i. Stratificazione a livello di popolazione utilizzando biomarcatori;
- ii. Utilizzo della genomica (*omics*) e tecnologie simili;
- iii. Storage di dati, sul genoma e clinici, e analisi per combinare i dati raccolti con quelli sullo stile di vita e sull'ambiente.

3.2.1 Stato dell'arte della medicina personalizzata in Europa

30 Paesi europei hanno avviato l'iniziativa "Consortium for Personalised Medicine" (ICPerMed - <http://www.icpermed.eu/>), che è stata ufficialmente lanciata nel novembre del 2016 e vede la Commissione europea come osservatore.

L'iniziativa si pone i seguenti obiettivi di fondo:

- i. far diventare l'Europa leader mondiale nella ricerca sulla MP;
- ii. coordinare le attività di ricerca di base sulla MP a livello europeo;
- iii. fornire evidenze scientifiche dell'efficacia della MP ai cittadini e ai vari sistemi sanitari europei;
- iv. attivare azioni pubbliche per far conoscere ai cittadini la MP e i vantaggi che porta.

La Commissione europea, oltre a sostenere l'iniziativa è intervenuta fornendo un sostegno finanziario ai progetti di MP in Europa, negli anni precedenti con il Settimo Programma Quadro e attualmente mediante il programma Horizon 2020⁵. Nel programma Horizon 2020, WP 2016-2017 nella parte "*Health, demographic change and well-being*" è prevista una serie di strumenti e finanziamenti per sostenere i progetti di medicina personalizzata realizzati nei vari centri di ricerca europei.

In Europa sono attualmente in corso una serie di iniziative di MP basate sul sequenziamento del genoma umano e la combinazione dei dati con quelli clinici. Hanno avviato iniziative di MP l'Inghilterra, la Francia, l'Islanda, la Svizzera, la Slovenia e altri ancora.

Tra i paesi più attivi e per la dimensione del programma la Gran Bretagna è stata la prima a lanciare un'iniziativa del genere.

La Francia invece al pari dell'Italia ha avviato un'iniziativa nazionale solamente in tempi recenti.

Di seguito sono descritti alcuni progetti, tra i più interessanti:

- The 100,000 Genomes Project in UK,
- Genomic Medicine France 2020,
- DeCode genetics in Islanda,

⁵ Fonte [8]

- Health 2030 in Svizzera.

Di seguito è riportata una scheda sintetica con la descrizione di ogni progetto, indicando l'ambito geografico dell'iniziativa (nazionale/locale), le strutture coinvolte e le risorse impiegate.

The 100,000 Genomes Project in UK

DESCRIZIONE	Il <i>100.000 Genomes Project</i> è un progetto finanziato dal governo britannico. Gli obiettivi sono: 1. creare un programma etico e trasparente basato sul consenso dei pazienti e mettere a disposizione del progetto il proprio genoma; 2. trasferire i benefici della ricerca genomica ai pazienti attraverso un servizio di medicina personalizzata da implementare in tutte le sedi del NHS; 3. consentire nuove scoperte scientifiche e conoscenze mediche; 4. sviluppare il settore genomico britannico con ricadute nella ricerca e nel sostegno alle imprese. Il progetto si concentra sul sequenziamento del genoma di soggetti affetti da cancro e malattie rare. Il target del progetto è raggiungere il sequenziamento di 100.000 genomi, con lo scopo di fornire nuove terapie ai circa 330.000 nuovi casi di cancro diagnosticati ogni anno e limitare il numero di decessi, pari a circa 160.000 persone l'anno. Lo scopo, inoltre, è offrire delle soluzioni terapeutiche alle molte persone affette da malattie rare stimate tra le 5.000 e le 8.000 per malattia, pari ad una popolazione colpita di circa 3 milioni di individui. La finalità del programma non è solo la ricerca sul genoma ma anche di trovare soluzioni immediate alle malattie, fornendo ai medici informazioni preziose sul genoma del paziente, sulla storia clinica e sullo stile di vita, che possono contribuire a individuare il migliore trattamento sanitario possibile. Il progetto si concentra su alcune tipologie tumorali che hanno un elevato impatto sulla società inglese, quali: – il cancro al polmone; – il cancro al seno; – il cancro al colon; – il cancro alla prostata; – il cancro alle ovaie. L'obiettivo è di sequenziare 100.000 genomi appartenenti a 70.000 pazienti e familiari. Partecipano al progetto 1.500 figure professionali (medici, infermieri, patologi, biologi, ecc.) e 2.500 ricercatori presso centri di ricerca inglesi ed esteri con cui il programma ha stipulato degli accordi.
AMBITO GEOGRAFICO	Inghilterra e l'Irlanda del Nord. E' in previsione l'estensione anche al Galles e della Scozia.

STRUTTURE COINVOLTE	1. il Servizio Sanitario Nazionale, con 85 strutture sanitarie e 13 centri di medicina genomica, assicura la raccolta dei campioni biologici; 2. il Centro di Sequenziamento di Cambridge, cui vengono inviati i campioni da sequenziare; 3. Genomics England, che è una società interamente posseduta e finanziata dal Dipartimento della Salute, che si occupa di archiviare i dati sui genomi e confrontarli con le informazioni cliniche dei pazienti. Le informazioni ottenute sono inviate personale medico che potrà utilizzarle per offrire le migliori cure al paziente.
RISORSE	All'avvio del progetto, nel 2012, sono stati stanziati 300 milioni di sterline (circa 367 mln€). La disponibilità finanziaria è stata aumentata di 250 milioni di sterline nel 2017 (circa 280 mln€)

The France Genomic Medicine Plan 2025⁶

DESCRIZIONE	Per recuperare il ritardo accumulato verso paesi quali la Gran Bretagna, gli USA e la Cina, il governo francese ha lanciato un progetto di Medicina personalizzata basato sul sequenziamento e studio del genoma. Il progetto si propone tre obiettivi di fondo: 1. posizionare la Francia tra i principali paesi nel settore della medicina genomica e personalizzata nei prossimi 10 anni; 2. garantire entro il 2025 l'accesso alla medicina personalizzata per tutti i francesi colpiti da un cancro e da malattie rare; 3. sequenziare 235.000 genomi all'anno entro il 2020, corrispondenti a 20.000 pazienti, insieme alle loro famiglie, affetti da malattie rare (circa 60.000 genomi) e 50.000 pazienti con cancro metastatico o cancro che si è dimostrato refrattario ai normali trattamenti (circa 175.000 genomi). L'implementazione del piano prevede benefici per il servizio sanitario in termini di qualità delle cure per i pazienti che potranno contare su diagnosi precoci e trattamenti sempre più personalizzati e in termini di risparmio per la spesa sanitaria, senza diminuire il livello di servizio. É prevista inoltre una forte attività formativa rivolta ai medici affinché siano informati sul progetto e vengano messi a conoscenza delle nuove terapie rese possibili dal progetto. Il piano si rivolge anche a sostenere le attività di ricerca ed incentivare l'industria biotecnologica.
AMBITO GEOGRAFICO	Il progetto ha un focus nazionale e si propone di mobilitare tutte le risorse del paese, dal servizio sanitario nazionale per la raccolta dei

⁶ Fonte [12]

	campioni biologici fino al coinvolgimento di aziende dislocate sul territorio per il sequenziamento dei genomi
SRUTTURE COINVOLTE	1. Il servizio sanitario nazionale attraverso le strutture ospedaliere; 2. una rete di dodici strutture per il sequenziamento che coprono tutto il paese, da realizzare entro il 2020; 3. la creazione di un Centro Nazionale per il super Calcolo (CAD, <i>Collecteur analyseur de données</i>) in grado di elaborare e analizzare gli enormi volumi di dati che verranno generati e fornire servizi primari a supporto del personale medico nell'attività di prognosi ed elaborazione di strategie terapeutiche personalizzate.
RISORSE	Le risorse stanziare dal governo ammontano a 750 Mil. di \$ (circa 640 mln€) in 10 anni.

deCODE Genetics

DESCRIZIONE	<i>deCODE Genetics</i> è un progetto autorizzato dal parlamento Islandese per il sequenziamento del genoma dell'intera popolazione del Paese per identificare i geni umani associati a malattie comuni utilizzando gli studi di popolazione e applicare le conoscenze acquisite per lo sviluppo di nuovi farmaci. <i>deCODE Genetics</i> è anche l'azienda islandese incaricata di realizzare il progetto che ad oggi ha raccolto dati genetici di circa 160.000 cittadini islandesi, circa la metà della popolazione. Lo scopo è di utilizzare la genetica per indagare le cause delle malattie più comuni, quali le malattie cardiovascolari, il cancro e la schizofrenia, per migliorare i trattamenti sanitari (medicina personalizzata) e promuovere la ricerca.
AMBITO GEOGRAFICO	Nazionale
SRUTTURE COINVOLTE	<i>DeCode Genetics</i>
RISORSE	Dato non disponibile

Health 2030 – Svizzera-

DESCRIZIONE	<i>Health 2030</i> è un'iniziativa multicentrica e multidisciplinare che mira a esplorare e sfruttare il potenziale delle nuove tecnologie nel campo della salute promuovendo la ricerca, l'istruzione e i servizi della medicina personalizzata. Il progetto è in fase iniziale.
AMBITO GEOGRAFICO	Svizzera Occidentale
SRUTTURE COINVOLTE	Lo <i>Swiss Federal Institute of Technology</i> di Losanna (EPFL), l'università di Ginevra, l'università di Losanna, l'ospedale universitario di Ginevra, l'ospedale universitario di Losanna.

	Per sostenere le attività del progetto è stato istituito un centro di sequenziamento del DNA, uno dei più grandi d'Europa, nel Campus Biotech a Ginevra.
RISORSE	Dato non disponibile

3.2.2 Stato dell'arte della medicina personalizzata in ambito internazionale

La medicina genomica è oggi un'attività di ricerca ma anche un settore in cui si è scatenata una forte concorrenza a livello mondiale tra i maggiori Stati. Abbiamo visto che in Europa molte nazioni hanno avviato iniziative nazionali; fuori dall'Europa gli Stati Uniti, il Giappone e la Cina sono le nazioni che stanno investendo molte risorse, convinti che il possesso di grandi banche dati sul genoma rappresenti un fattore determinante per la competizione futura tra le nazioni.

Di seguito si riportano le schede sintetiche dei progetti avviati in questi paesi, ed in particolare:

- All of Us (USA Dep. Of Health)
- Alzheimer's Disease Sequencing Project (ADSP) USA
- China Precision Medicine Initiative
- Personalised Precision Medicine in Japan

All of Us (USA Dep. Of Health)

DESCRIZIONE	<i>All of Us</i> è un'iniziativa che nasce dal programma <i>Precision Medicine Initiative</i> lanciato da Barack Obama nel 2015 con lo scopo di arruolare un milione di persone per indagare i fattori biologici, studio del genoma, e ambientali per investigare le cause delle malattie che di più colpiscono le persone ed che hanno un elevato impatto sociale. L'iniziativa non si limita solo a raccogliere e catalogare campioni biologici ma anche ad acquisire informazione sullo stile di vita delle persone, sull'ambiente e la loro storia clinica. Il programma si propone di: 1. sviluppare dei modelli per misurare il rischio a contrarre le malattie correlando dati ambientali e genetici; 2. identificare le cause che comportano una diversa risposta dei pazienti agli stessi trattamenti sanitari; 3. individuare dei marcatori biologici che possano indicare la maggiore o minore predisposizione a contrarre le malattie; 4. fornire la base di dati per sviluppare nuove terapie mirate sulla persona; 5. informare le persone sulle finalità del programma e permettere a loro l'accesso ai dati anche per migliorare il loro stato di salute.
AMBITO GEOGRAFICO	Tutto il paese.
STRUTTURE COINVOLTE	Il programma prevede la creazione di una bio-banca in cui conservare tutti i campioni biologici prelevati (gestita dalla alla Mayo Clinic una organizzazione non-profit in cui lavorano oltre 3.300 tra scienziati, medici e ricercatori), il data center dedicato all'archiviazione ed analisi

	dei dati (gestito da Verily Inc. azienda spin off di Google che si occupa di bioinformatica), un network di oltre 50 organizzazioni sanitarie che si occuperanno di raccogliere i dati biologici e le informazioni dai soggetti coinvolti nel programma.
RISORSE	Le risorse stanziare nel 2015 per il programma ammontano a 215 Mil di dollari.

Alzheimer's Disease Sequencing Project (ADSP) USA

DESCRIZIONE	Il progetto è stato avviato nel 2012 come iniziativa presidenziale per combattere la malattia di Alzheimer (AD), con obiettivo di: 1. Identificare nuove varianti genomiche che contribuiscono ad aumentare il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer; 2. Identificare nuove varianti genomiche che contribuiscono alla protezione contro lo sviluppo della malattia di Alzheimer; 3. Indagare i motivi per cui gli individui con fattori di rischio non sviluppano la malattia; 4. Indagare i fattori di cui ai punti precedenti in popolazioni multietniche con lo scopo di identificare nuovi percorsi per la prevenzione e la cura della malattia. Dall'avvio del progetto è stato sequenziato il genoma di oltre 1.000 individui, altri soggetti saranno arruolati nei prossimi anni
AMBITO GEOGRAFICO	Tutto il territorio nazionale
SRUTTURE COINVOLTE	Al progetto collaborano i migliori centri statunitensi che svolgono attività di ricerca sull'Alzheimer's: i) Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC); ii) the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE); iii) Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers (LSACs); iv) the Human Genome Sequencing Center at the Baylor College of Medicine (BCM-HGSC); v) the Broad Institute Genome Center (MIT); vi) the Genome Institute at Washington University.
RISORSE	Dato non disponibile

China Precision Medicine Initiative

DESCRIZIONE	La Cina ha avviato l'iniziativa nazionale di " <i>Precision Medicine</i> " stanziando, nel 2016, 9,2 Miliardi di dollari (circa 9,7 mld€) per sostenere progetti nei successivi 15 anni. Attualmente il progetto si trova nella fase di avvio con il sequenziamento del genoma di un gruppo di 2.000 persone, ma si prevede che nel corso dei prossimi 15 anni saliranno fino ad 1 milione di individui. La Cina si pone, pertanto, agli stessi livelli dei paesi più avanzati per quanto riguarda la visione sulla ricerca genomica e sulle ricadute che ne possono derivare sia in termini di cure innovative sia in termini di business a livello mondiale, come stanno a testimoniare gli investimenti privati cinesi che hanno acquisito alcune società di genomica straniera. Nel 2015, ad esempio, WuXi AppTec, società di servizi per la salute di Shanghai, ha acquisito NextCODE, azienda islandese specializzata in genomica.
LIVELLO	Nazionale
STRUTTURE COINVOLTE	Il progetto è gestito dall'Accademia delle Scienze Cinese che, selezionerà e finanzia i progetti. Anche la società IT Huawei Technologies parteciperà al progetto occupandosi della infrastruttura di rete per la trasmissione e gestione dei dati mentre la WuXi –NextCODE si occuperà dello <i>storage</i> e analisi dei dati.
RISORSE	Disponibilità di 9,2 mld€.

Personalised Precision Medicine in Japan⁷

DESCRIZIONE	Il ministero della salute (MHLW) del governo giapponese ha avviato una strategia per implementare la Medicina Personalizzata all'interno del sistema sanitario. Le informazioni genomiche saranno utilizzate per migliorare i servizi medici mediante il modello di medicina personalizzata. Il programma si concentra su malattie quali il cancro, il diabete e malattie neurodegenerative (depressione e demenza). L'obiettivo è catalogare dati genomici di 300.000 persone che saranno archiviate in 3 bio-banche a disposizione per attività di cura e ricerca.
LIVELLO	Nazionale
STRUTTURE COINVOLTE	Il ministero della salute a coordinamento del programma. Il National Cancer Center a capo della raccolta dei campioni biologici utilizzando gli

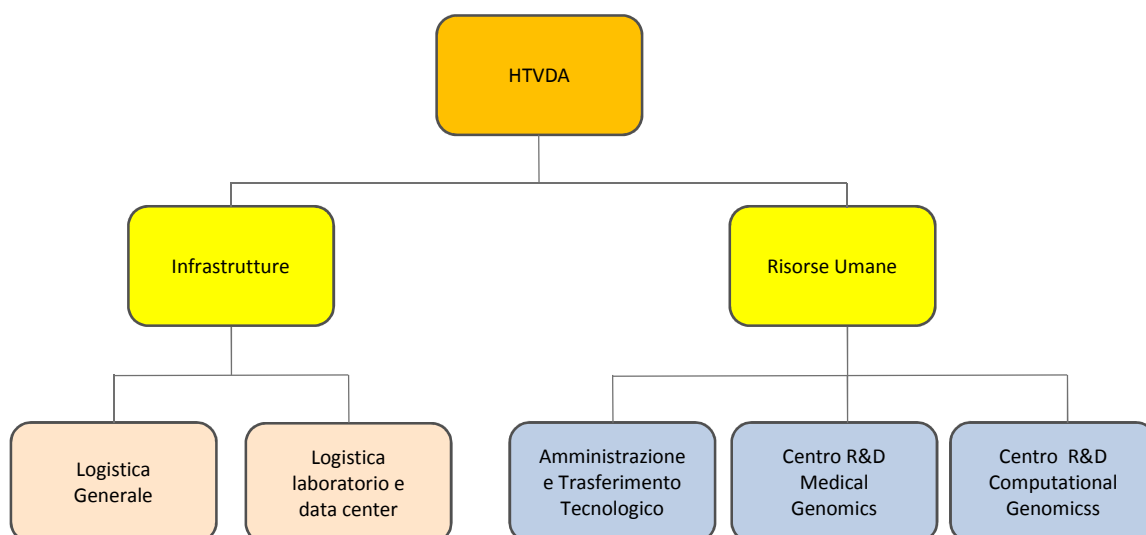
⁷ Fonte [13]

	ospedali del sistema sanitario.
RISORSE	103 milioni di dollari nel 2016, per avviare le attività del progetto.

4 SINTETICA ANALISI COSTI-RICAVI-BENEFICI E SOSTENIBILITÀ A MEDIO-LUNGO TERMINE DELLO HTVDA⁸

Una pianificazione finanziaria di massima dei costi e ricavi non può prescindere da una serie di ipotesi sulla organizzazione del futuro HTVDA.

Nella figura seguente sono schematizzati i vari centri di spesa dello HTVDA.



La soluzione ipotizza che lo HTVDA sia organizzato in due principali centri di spesa, la parte infrastrutture e la parte risorse umane.

La parte infrastrutture comprende la logistica generale e i laboratori.

La logistica generale comprende gli uffici che potrebbero essere collocati nell'edificio E dell'Espace Aosta, in un lotto che misura 750 m², in cui sarà collocato il laboratorio.

Gli edifici che ospiteranno il centro dovranno essere attrezzati e resi operativi per avviare le attività di ricerca; inoltre si dovranno prevedere degli appositi spazi per ospitare il personale amministrativo.

Nello HTVDA si ipotizza che sia previsto un gruppo di persone che si occupi di trasferimento tecnologico che condividerà lo spazio dedicato all'amministrazione.

Nella logistica generale sono ricomprese le attrezzature da ufficio (scrivanie e computer).

I locali saranno ristrutturati per dotarli dell'impiantistica di base per ospitare le attività del HTVDA.

Si presume che nello spazio di 750 m², circa 70 m² saranno destinati agli uffici amministrativi e trasferimento tecnologico, 50 m² al centro di *Computational genomics*, 600 m² al laboratorio e i rimanenti 50 m² utilizzati come spazi in comune.

⁸ Per l'elaborazione del presente paragrafo si sono utilizzate le informazioni contenute nei documenti [6] e [19], che sono state aggiornate e rivedute in modo critico.

Sulla base di standard di alcuni istituti di ricerca⁹ ogni ricercatore computazionale ha bisogno di 12 m² di spazio, il doppio è previsto per i ricercatori di un laboratorio biotecnologico. Pertanto si desume che nello spazio dedicato allo HTVDA potranno lavorare 35 unità.

La parte logistica del laboratorio e data center comprende le attrezzature scientifiche e informatiche per il *data storage*, necessarie all'archiviazione dei dati generati dal sequenziamento dei genomi. Dalle attrezzature informatiche sono escluse quelle dedicate alle attività di calcolo e computazionali che saranno in capo ad un'impresa specializzata, appartenente al consorzio che sarà selezionata con il bando, nel cui centro di calcolo saranno trasferiti i dati attraverso una connessione sicura. L'archiviazione dei dati presso lo HTVDA dovrà intendersi temporanea in quanto gli stessi saranno successivamente trasferiti ed archiviati nel centro di calcolo esterno. Il centro di calcolo, che sarà coinvolto nel progetto, dovrà garantire la massima sicurezza dei dati adottando le migliori tecnologie esistenti per il loro trasferimento in modo sicuro e la loro archiviazione. Il centro esterno, inoltre, dovrà garantire la disponibilità di elevate capacità di calcolo per l'analisi dei dati sul genoma. Le informazioni estratte dai dati dovranno essere nella piena disponibilità dei ricercatori del HTVDA per le ricerche da condurre in laboratorio.

Non si prevede lo *storage* di materiale biologico che rimarrà in capo alla AUSL della regione.

La parte risorse umane comprende il personale che si ipotizza sarà coinvolto nel progetto. Il personale si distingue in personale di ricerca e personale amministrativo.

Il personale scientifico sarà organizzato in due team di ricerca distinti: un gruppo si focalizzerà sullo studio del genoma, partendo dai dati ottenuti dal sequenziamento, mentre l'altro gruppo si dedicherà alla progettazione e sviluppo di algoritmi e codici innovativi con l'obiettivo di ottenere modelli predittivi applicabili alla sanità. Questo gruppo si occuperà inoltre, di sovrintendere e gestire l'archiviazione dei dati nei server locali e curarne il trasferimento al centro di *storage* esterno.

Il personale amministrativo si compone del personale amministrativo proprio che sovrintende alla gestione della struttura e del personale e di un gruppo di persone dedicato al trasferimento tecnologico cui sarà assegnato il compito di valorizzare le attività di ricerca realizzate nel centro attraverso accordi con aziende esterne o sostenendo l'avvio di imprese innovative.

Si ipotizza che nel centro vengano impiegate 35 persone che saranno distribuite, tra le varie aree di competenza, come descritto in seguito:

Ruolo	N.	Descrizione
Ricercatore responsabile del centro <i>Medical genomics</i> Responsabile del centro HTVDA	1	si occuperà di organizzare tutte le attività di ricerca, indicare le aree di ricerca ed impostare il lavoro dei ricercatori. Questa figura, di livello elevato, sarà anche il responsabile del centro di ricerca
Ricercatore responsabile del centro <i>Computational genomics</i>	1	Sarà a capo della parte bio-informatica coordinando il lavoro dei ricercatori nel centro.
Responsabile dell'amministrazione	1	Responsabile del personale amministrativo,

⁹ Fonte [6]

		gestisce e coordina tutte le attività amministrative
Personale di ricerca del centro <i>Medical genomics</i>	23	- 6 Ricercatori con esperienza nel biotech e genomica - 16 Assegnisti e dottorandi con borse di studio negli ambiti di ricerca realizzati nello HTVDA - 1 tecnico di laboratorio
Personale di ricerca del centro <i>Computational genomics</i>	3	- 1 ricercatore esperto in analisi dei dati e algoritmi applicati alla bioinformatica - 2 Assegnisti e dottorandi con borse di studio in bioinformatica
Personale amministrativo	4	- addetti alla gestione amministrativa del centro
Personale addetto al trasferimento tecnologico	2	- 1 senior con esperienza nel campo del trasferimento tecnologico - 1 junior formato presso facoltà di economia e formazione in valorizzazione delle tecnologie

Definita la struttura organizzativa del centro e individuati i profili delle persone che saranno coinvolte si può procedere all'elaborazione del piano finanziario e a individuare gli investimenti che saranno necessari per sostenere l'attività del centro.

Il piano si articolerà su 5 anni, che è il periodo in cui ci sarà il sostegno della Regione Valle d'Aosta al progetto. Il piano sarà costruito in termini finanziari, allocando le varie voci in base al periodo in cui si verificherà l'esborso di cassa.

Le voci di spesa vengono distinte in due categorie:

- le spese per investimenti in conto capitale (Capex in inglese) che riguardano beni di investimento, sia materiale che immateriale, la cui spesa ricadrà nel periodo iniziale del piano;
- Le spese in conto esercizio (OPEX) che riguardano il personale, i consumabili, le utenze, i servizi esterni, e altro.

a) investimenti in conto capitale

Di seguito si riporta la lista delle spese in conto capitale che si ipotizza saranno sostenute per attrezzare i locali e renderli funzionali a svolgere le attività di ricerca.

Voci di spesa	Valore	Ipotesi
Impiantistica e installazione	37.500 €	Allo stato attuale non sono previste spese per la ristrutturazione edilizia dei locali, pertanto l'intervento sarà solo finalizzato a rinnovare e sistemare gli impianti per rendere i locali a norma e utilizzabili, in parte come laboratorio. La spesa prevista al m ² è di 50 € da moltiplicare per 750 che sono i m ² totali della struttura.
Arredo e attrezzature ufficio	27.000 €	Consistono in computer e scrivanie, il cui dettaglio è riportato in basso.

PC + stampanti	15.500 €	12 PC per il Medical Genomics (1 per il responsabile del centro, 6 per i ricercatori e 5 per gli assegnisti che condivideranno il computer in cui registrare le attività di laboratorio); 4 per il Computational Genomics; 5 per il personale amministrativo; 2 per il personale addetto al TT. I PC sono completi dei programmi base per l'utilizzo. Prezzo unitario 500 €. Oltre ai PC serviranno almeno 4 stampanti ad alta prestazione per un costo ad unità di 1000 euro.
Scrivanie	11.500 €	23 scrivanie: 5 per gli impiegati amministrativi, 2 per il personale di TT, 4 per il personale del centro computational genomics, 12 per il personale del centro medical genomics di cui 5 in condivisione tra gli assegnisti. Prezzo unitario 500 €
Banchi da laboratorio e mobili ¹⁰	90.000 €	10 banchi, certificati e a norma di legge adatti per le sperimentazioni chimico-biologiche, per una spesa di 4.000 € per tavolo della dimensione di 1,80x0,90 mt, cui aggiungere le cappe che si utilizzano per attività di ricerca biotech del valore di 5.000 € ciascuna
Attrezzature di laboratorio	200.000 €	E' la stima della spesa per gli strumenti e attrezzature di laboratorio
Server Storage Dati	19.400 €	Un sistema di storage dati affidabile si trova sul mercato a 9.700 € ¹¹ . Lo storage dei dati prevede un sistema di backup locale pertanto la spesa per il server si deve raddoppiare.
Sequenziatore	952.186 €	E' il costo del NovaSeq 6000 Sequencing System, un sequenziatore di nuova generazione ad elevate prestazioni concepito per i laboratori di ricerca per il sequenziamento dei genomi interi. Consente di sequenziare un genoma intero in un'ora e ha il vantaggio di utilizzare le cartucce già pronte in cui va posto il materiale biologico da analizzare. ¹²
Totale investimenti in conto capitale	1.326.086€	

Il sequenziatore indicato ha la capacità di sequenziare 24 genomi al giorno. Il NovaSeq 6000 Sequencing System un sequenziatore di alto livello che ha elevate capacità di sequenziamento del genoma umano o parti di esso oltre che poter sequenziare RNA o parti dello stesso. E' una macchina che può essere utilizzata sia per applicazioni cliniche, per attività diagnostiche e di medicina personalizzata, predittiva e preventiva, sia per attività di ricerca, tra le quali indagini su popolazione locale per alimentare attività di ricerca attraverso il sequenziamento di ampi gruppi di popolazione con l'obiettivo di individuare biomarcatori, ad

¹⁰ La stima della spesa per i banchi e le attrezzature è stata determinata con il contributo della società MediaPharma Srl che svolge attività di R&S in campo oncologico.

¹¹ Per maggiori dettagli si rimanda al paragrafo 9.2

¹² Per maggiori informazioni si rimanda al paragrafo 9.

uso diagnostico. Inoltre potrà essere utilizzato per eseguire studi mirati per indagini su piccoli gruppi di popolazione per investigare alcune patologie altamente invalidanti che colpiscono un numero ristretto di persone e che non trovano ampia spiegazione e giustificazione attraverso la medicina tradizionale. Infine, concentrando nella stessa sede le attività di indagine genetica svolte dal Museo di Scienze Naturali e dall'Institut Agricole Régional, è ipotizzabile che il sequenziatore possa essere utilizzato per esperimenti scientifici in altri ambiti della ricerca.

Pertanto, considerate le diverse applicazioni, si presume che il sequenziatore possa essere utilizzato a pieno regime, con un impiego per almeno 20 giornate al mese, cui corrisponde una capacità di sequenziare, a regime, 480 genomi al mese e 5.760 l'anno. Per il primo anno è ipotizzabile che venga utilizzato al 50% della massima capacità, in quanto tra l'acquisto, l'installazione, la formazione del personale e i primi test iniziali (collaudo) sarà necessario un periodo di almeno sei mesi prima che si abbia un pieno utilizzo.

La spesa di investimento prevista ammonta a 1,32 milioni di euro, da collocare al primo anno di avvio dello HTVDA in cui si ipotizza saranno avviati i lavori di sistemazione degli impianti e acquistata tutta la strumentazione.

b) spese in conto esercizio

Le spese in conto esercizio previste si distinguono in:

- a. Spese per il personale,
- b. Spese di esercizio,
- c. Spese amministrative.

Le spese per il personale riguardano sia quelle per attività di ricerca, distinte in spese per *Medical genomics* e *Computational genomics*, che le spese amministrative.

La tabella che segue fornisce delle ipotesi di costo lordo del personale per le diverse figure professionali che si presume saranno impiegate nel centro *Medical genomics*.

Costo del Personale	Costo Lordo / Anno	Costo Lordo / Mese	Mensilità
Resp. Centro di M. Genomics	126.000 €	9.000 €	14
Ricercatori	50.400 €	3.600 €	14
Assegnisti/Dottorandi	20.000 €		
Tecnico di laboratorio	39.200 €	2.800 €	14

Tabella 2 – Costo del Personale *Medical genomics*

Il costo lordo annuo è stato stimato sulla base delle seguenti ipotesi:

1. La retribuzione lorda del responsabile dello HTVDA e del centro *Medical genomics* è calcolata sulla base di 9.000 € al mese lordi¹³ su 14 mensilità. L'importo è in linea con il profilo richiesto, di livello internazionale e con una consolidata esperienza maturata nel settore. La spesa prevista è in linea con quanto corrisposto da altri centri di ricerca per posizioni simili.

¹³ Il termine lordo indica il “costo globale” comprensivo di tutte le ritenute a carico della persona e dell'ente.

2. Il costo lordo dei ricercatori è stimato su un importo lordo mensile di 3.600 € su 14 mensilità in linea con la retribuzione di un ricercatore di fascia medio alta al livello europeo ;
3. Gli assegnisti e i dottorandi titolari di borse di studio avranno un costo di 20.000 € su dodici mensilità come da normativa nazionale;
4. La retribuzione del tecnico di laboratorio è stimata su un importo lordo mensile pari a 2.800 € su 14 mensilità.

La tabella seguente fornisce il dato sul numero di unità che si prevede sarà impiegato nel Medical Genomics

Centro Medical Genomic -	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Responsabile	1	1	1	1	1
Ricercatori	3	6	6	6	6
Assegnisti/Borsisti	8	16	16	16	16
Tecnico di laboratorio	1	1	1	1	1
Totale	13	24	24	24	24

Tabella 3 – Piano assunzioni Medical genomics

L'inserimento del personale nello HTVDA avverrà in modo graduale, in relazione all'avvio delle attività del centro. Si presume che la piena operatività del centro ci sarà all'anno 2 con tutti le attività a regime e con la pianta organica al completo.

La tavola che segue fornisce la stima del costo del personale per anno e totale degli addetti al *Medical genomics*

Centro Medical Genomics	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Responsabile del Centro M. Genomics	126.000 €	126.000 €	126.000 €	126.000 €	126.000 €
Ricercatori	151.200 €	302.400 €	302.400 €	302.400 €	302.400 €
Assegnisti/Borsisti	160.000 €	320.000 €	320.000 €	320.000 €	320.000 €
Tecnico di laboratorio	39.200 €	39.200 €	39.200 €	39.200 €	39.200 €
Totale	476.400 €	787.600 €	787.600 €	787.600 €	787.600 €

Tabella 4 – Spese per il personale Medical genomics

La spesa complessiva stimata nei primi 5 anni del personale per il centro *Medical genomics* è di 3,626 mln€.

La tabella che segue fornisce il costo lordo del personale per le diverse figure professionali che si prevede saranno impiegate nel centro *Computational genomics*

Costo del Personale	Costo Lordo / Anno	Costo Lordo / Mese	Mensilità
Resp. Centro di Computational Genomics	91.000 €	6500	14
Ricercatori	50.400 €	3600	14
Assegnisti/Borsisti	20.000 €		

Tabella 5 – Costo del personale Computational genomics

Il costo lordo annuo è stato stimato come segue:

1. La retribuzione lorda del responsabile del centro di *Computational genomics* è calcolata sulla base di 6.500 € al mese lordi¹⁴ su 14 mensilità;
2. il costo lordo dei ricercatori è stimato su un importo lordo mensile di 3.600 € su 14 mensilità;
3. gli assegnisti e i dottorandi titolari di borse di studio hanno un costo di 20.000 € su dodici mensilità come da normativa nazionale.

La tabella seguente fornisce il dato sul numero di unità che si prevede sarà impiegato nel *Computational genomics*.

Centro Computational Genomics	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Resp. Centro	1	1	1	1	1
Ricercatori	1	1	1	1	1
Assegnisti/Borsisti	1	2	2	2	2
Totale	3	4	4	4	4

Tabella 6 - Piano assunzioni Computational Genomics

La tabella che segue fornisce la stima del costo del personale per anno e totale degli addetti al *Computational genomics*.

Centro Computational Genomics	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Resp. Centro	91.000 €	91.000 €	91.000 €	91.000 €	91.000 €
Ricercatori	50.400 €	50.400 €	50.400 €	50.400 €	50.400 €
Assegnisti/Borsisti	20.000 €	40.000 €	40.000 €	40.000 €	40.000 €
Totale	161.400 €	181.400 €	181.400 €	181.400 €	181.400 €

Tabella 7 - Spese per il personale Computational genomics

La spesa prevista per il personale del centro *Computational genomics* è pari a 887.000 €.

La tabella che segue fornisce il costo lordo del personale per le diverse figure professionali che si prevede saranno impiegate in amministrazione e nell'attività di Trasferimento Tecnologico.

Costo del Personale	Costo Lordo / Anno	Costo Lordo / Mese	Mensilità
Resp. Amministrativo	91.000 €	6500	14
Personale Amministrativo	39.200 €	2800	14
Personale TT senior	84.000 €	6000	14
Borsista	20.000 €		

Tabella 8 – Costo del personale amministrativo e trasferimento tecnologico

Il costo lordo annuo è stato stimato come segue:

¹⁴ Il termine lordo indica il “costo globale” comprensivo di tutte le ritenute a carico della persona e dell'ente.

- a) La retribuzione lorda del responsabile amministrativo è calcolata sulla base di 6.500 € al mese lordi¹⁵ su 14 mensilità;
- b) Il costo lordo del personale amministrativo su un importo lordo mensile di 2.800 € su 14 mensilità;
- c) Il costo della risorsa senior addetta al trasferimento tecnologico è calcolato su un importo lordo mensile di 6.000 € su 14 mensilità;
- d) Il costo del borsista è di una borsa di studio del valore di 20.000 € su dodici mensilità come da normativa nazionale.

La tabella seguente riporta il piano di assunzioni del personale amministrativo e del personale per il trasferimento tecnologico atteso nei primi 5 anni di attività del HTVDA.

Amministrazione e TT	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Resp. Amministrativo	1	1	1	1	1
Personale Amministrativo	2	4	4	4	4
Personale TT senior	0	1	1	1	1
Borsista	0	1	1	1	1
Totale	3	7	7	7	7

Tabella 9 - Piano assunzioni Amministrazione e TT

Il costo per anno del personale amministrativo e del personale che svolgerà le attività di trasferimento tecnologico è illustrato nella tavola seguente con i valori totali distinti per anno. Si ipotizza che il personale addetto al TT sarà inserito nel centro a partire dal secondo anno.

Amministrazione e TT	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Resp. Amministrativo	91.000 €	91.000 €	91.000 €	91.000 €	91.000 €
Personale Amministrativo	78.400 €	156.800 €	156.800 €	156.800 €	156.800 €
Personale TT senior	- €	84.000 €	84.000 €	84.000 €	84.000 €
Borsista	- €	20.000 €	20.000 €	20.000 €	20.000 €
Totale	169.400 €	351.800 €	351.800 €	351.800 €	351.800 €

Tabella 10 – Spese per il personale amministrativo e TT

Il costo totale atteso del personale amministrativo è stimato a 1,576 mln€.

Il costo complessivo per il personale ipotizzato per i primi 5 anni di piano sarà par a 6,090 mln€. Il costo del personale sarà ridotto nel primo anno, durante la fase di start up del centro di ricerca, e andrà a regime a partire dal secondo anno.

¹⁵ Il termine lordo indica il “costo globale” comprensivo di tutte le ritenute a carico della persona e dell’ente.

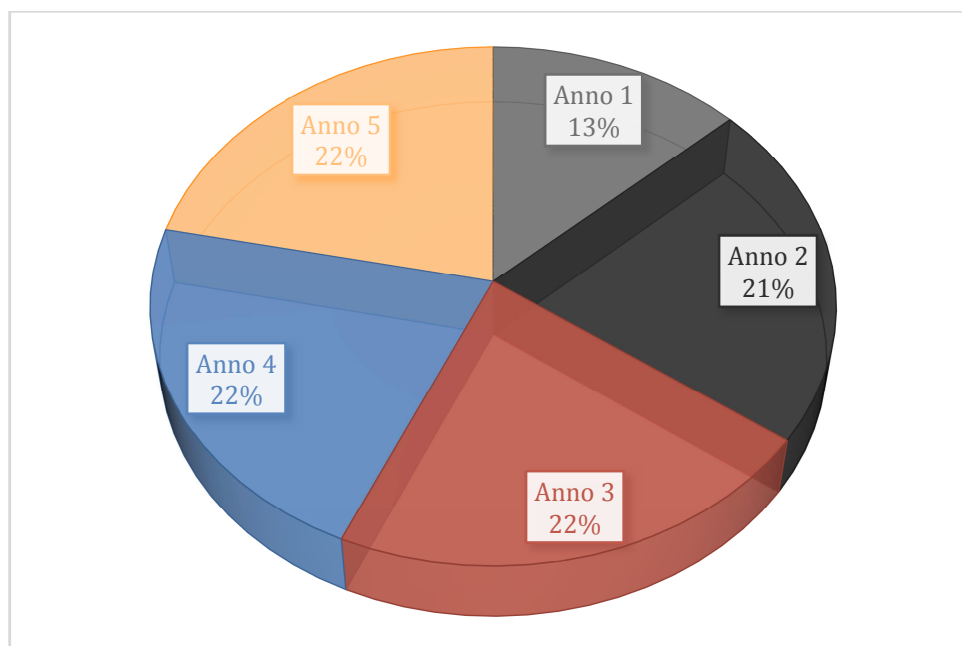


Figura 3 – Distribuzione del costo del personale nel periodo di 5 anni

Tra le spese operative, oltre al costo del personale sono previste le spese di esercizio che sono riportate nella tabella che segue.

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Materiali di laboratorio	385.000 €	770.000 €	770.000 €	770.000 €	770.000 €
Materiale Sequenziatore	149.760 €	299.520 €	299.520 €	299.520 €	299.520 €
Manutenzione attrezzature di lab.	20.000 €	20.000 €	20.000 €	20.000 €	20.000 €
Manutenzione Sequenziatore	95.219 €	95.219 €	95.219 €	95.219 €	95.219 €
Totale	649.979 €	1.184.739 €	1.184.739 €	1.184.739 €	1.184.739 €

Tabella 11 – Spese di esercizio

Le spese di esercizio sono state stimate come segue:

1. Il materiale di laboratorio riguarda reagenti, plastiche, indumenti e tutto quello che viene utilizzato in un laboratorio di genetica molecolare per un solo esperimento e poi non riutilizzato. In base alle informazioni ottenute da società biotech che svolgono attività di ricerca sul cancro e dispongo di laboratori attrezzati, la spesa media annua di reagenti e consumabili per il laboratorio ammonta a circa 35.000 € l'anno per ricercatore impiegato in laboratorio¹⁶. Si considerano come ricercatori impiegati in laboratorio i ricercatori (6 unità) e gli assegnisti/borsisti (16 unità a regime).
2. Il consumabile utilizzato nel sequenziatore consiste nelle cartucce in cui viene inserito il materiale biologico da sequenziare. Il costo annuo per un kit per 300 cicli di lavorazione è di 15.600 €. Ogni ciclo consente di mappare un genoma. Per stimare l'uso del consumabile si presume quanto segue:
 - a. Il sequenziatore può sequenziare 24 genomi al giorno;

¹⁶ Dati forniti dalla società MediaPharma Srl attiva nella ricerca e sviluppo di farmaci antitumorali (www.mediapharma.it)

- b. Il sequenziatore lavora per 20 giornate al mese;
 - c. In base può sequenziare 480 genomi al mese e 5.760 l'anno;
 - d. Per sequenziare i genomi al punto precedente occorrono 19,2 kit;
 - e. Il primo anno si presume che il sequenziatore sia utilizzato al 50% delle sue capacità.
3. La manutenzione delle attrezzature da laboratorio e del sequenziatore è stimata al 10% del costo dell'investimento.

Il valore totale delle spese di esercizio nei primi 5 anni è di 5,388 mln€ circa.

Infine, tra le spese ci sono le spese generali rappresentate nella tabella che segue.

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Servizi esterni	- €	200.000 €	200.000 €	200.000 €	200.000 €
Viaggi e trasferte	80.000 €	150.000 €	150.000 €	150.000 €	150.000 €
Servizi amministrativi	40.360 €	66.040 €	66.040 €	66.040 €	66.040 €
Altro	50.000 €	50.000 €	50.000 €	50.000 €	50.000 €
Totale	170.360 €	466.040 €	466.040 €	466.040 €	466.040 €

Tabella 12 – Spese

Le spese per servizi esterni si riferiscono alle collaborazioni con altri enti e per sostenere le attività pubbliche di informazione e promozione del progetto oltre che alle spese per la gestione dei soggetti che aderiscono all'iniziativa mettendo a disposizione il proprio genoma. Per il primo anno sono previste pari a zero.

I viaggi e trasferte sono stimati ad un costo medio annuo pari a 5.000 € moltiplicate per il numero totale delle persone impegnate nel centro ad esclusione del personale amministrativo.

I amministrativi comprendono le spese di gestione e amministrazione dello stabile e servizi legali per attività di brevettazione e promozione di imprese innovative. Sono stimate pari al 5% del costo del personale.

La tavola seguente riporta il piano finanziario complessivo con tutte le voci di spesa individuate che serviranno per l'avvio e l'operatività del centro HTVDA.

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
SPESE IN CONTO CAPITALE	1.326.086 €	- €	- €	- €	- €
SPESE DEL PERSONALE	807.200 €	1.320.800 €	1.320.800 €	1.320.800 €	1.320.800 €
SPESE DI ESERCIZIO	649.979 €	1.184.739 €	1.184.739 €	1.184.739 €	1.184.739 €
SPESE GENERALI	170.360 €	466.040 €	466.040 €	466.040 €	466.040 €
Totale	2.953.625 €	2.971.579 €	2.971.579 €	2.971.579 €	2.971.579 €

Tabella 13 – Piano finanziario HTVDA

La spesa totale per la realizzazione dello HTVDA e la sua operatività ipotizzata nei primi 5 anni è pari a 14,8 mln€.

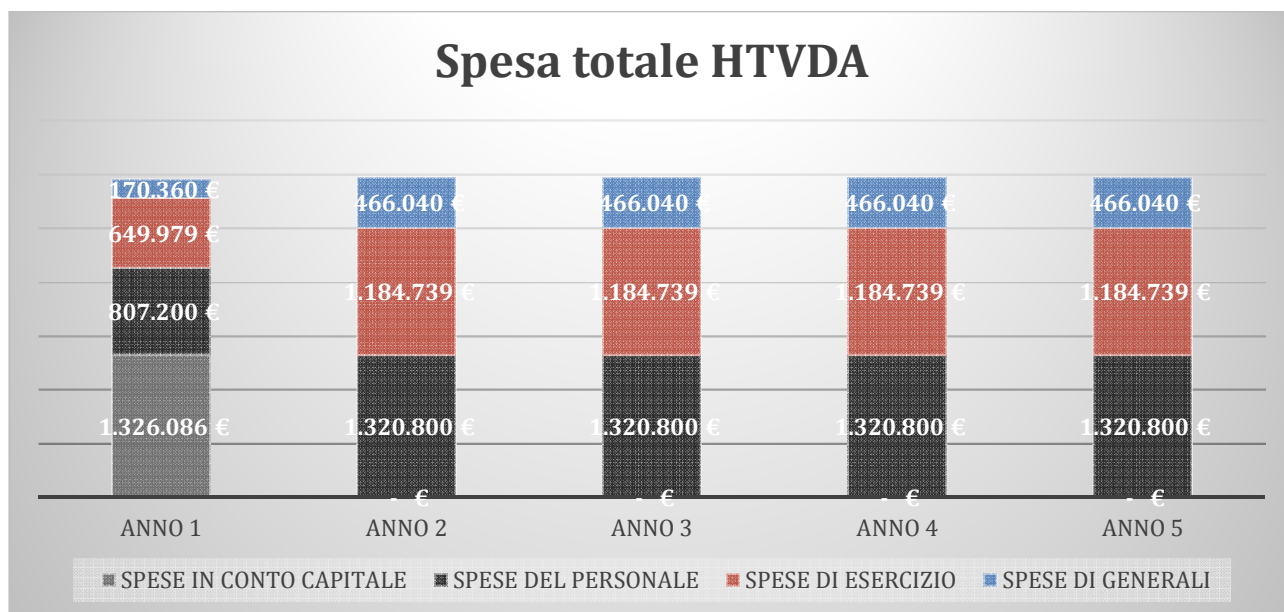


Figura 4 – Piano finanziario HTVDA

Nella figura 4 le cifre si vedono poco

4.1 Sostenibilità a medio e lungo termine del centro di ricerca

Il Bando che sarà emanato per la costituzione dello Human Technopole Valle d'Aosta prevede un finanziamento per un periodo di 5 anni, in cui le attività del centro potranno contare, in buona parte, sul sostegno regionale. Nel medio e lungo periodo il centro avrà bisogno di assicurarsi i fondi per poter dare continuità l'attività.

Non è possibile al momento quantificare i benefici economici (riduzione dei costi) che la Medicina personalizzata può assicurare al sistema sanitario. Secondo dati dell'Istituto Italiano di Tecnologia la Medicina personalizzata potrebbe portare ad una riduzione dei costi pari al 20%¹⁷. Si può tuttavia affermare che il ricorso alla Medicina personalizzata porterà indubbi vantaggi al sistema sanitario e tra questi si possono indicare:

- i. la possibilità di somministrare terapie personalizzate che possono essere recepite meglio e/o con minori effetti collaterali;
- ii. la possibilità di migliorare l'attività di prevenzione ricorrendo ad indagini sul genoma per determinare la probabilità di sviluppare la malattia da parte del paziente.

In merito al primo punto si riporta il caso del biomarcatore HER2 che rappresenta uno dei primi successi di terapia personalizzata. Infatti la positività del paziente al biomarcatore, consente di trattare il carcinoma mammario con il trastuzumab, un farmaco innovativo a bersaglio molecolare che ha portato ad un significativo incremento dell'aspettativa di vita e in molti casi alla guarigione completa. Il ricorso ad indagini genetiche fornisce, pertanto, informazione utili per individuare il miglior piano terapeutico, anche quando si fa ricorso a medicinali tradizionali come i farmaci chemioterapici, la cui somministrazione può essere

¹⁷ Fonte 50.

ottimizzata in base al proprio corredo genetico, con vantaggi sia per il paziente che non sarà esposto inutilmente a dosi massicce del farmaco e del servizio sanitario che, utilizzando le dosi necessarie, evita inutili sprechi.

Di seguito si riporta una lista di azioni che, se realizzate, potranno contribuire ad assicurare la sostenibilità del centro:

1. Produzione e cessione del *know-how*;
2. Condivisione delle competenze e strumentazioni del centro
3. Avvio di imprese innovative e rafforzamento delle attività imprenditoriali locali
4. Attività di *Fund rising*

1) Cessione *know-how*

Il *know-how* (brevetti frutto delle attività di ricerca, dati su popolazione, materiale biologico, ecc) che sarà prodotto nello HTVDA potrà essere opportunamente valorizzato con una attività professionale di trasferimento tecnologico, che implica la necessità di implementare delle procedure e metodi interni per promuovere la protezione conoscenza mediante il brevetto.

Fattore determinante per il raggiungimento del risultato sono le competenze interne allo HTVDA delegate all'attività di trasferimento tecnologico che potranno essere rafforzate da competenze esterne con un solido *background* nella negoziazione dei brevetti nel settore medico e farmaceutico.

E' un'attività questa che, se ben organizzata, potrà assicurare consistenti ritorni finanziari attraverso la cessione dei brevetti. Infatti, esistono casi in cui un brevetto internazionale su biomarcatori chiave per la diagnosi e il trattamento di tumori "killer" come il cancro al polmone e alle ovaie, pur se in fase preclinica, è stato ceduto ad un valore di circa 2 mln€.

Altra forma di valorizzazione del *know-how* consiste nella cessione di dati bioinformatici alle aziende farmaceutiche che potranno sfruttare i dati sul genoma raccolti in ambito locale come base per attivare nuove ricerche su biomarcatori e/o lo sviluppo di nuovi farmaci. In tal caso sarà possibile stipulare delle convenzioni pluriennali con le aziende farmaceutiche che consentirà loro di accedere ai dati raccolti in ambito regionale oltre che ad acquisire materiale biologico quali i tessuti raccolti da pazienti ospedalizzati, che hanno autorizzato la cessione mediante il consenso informato, tessuti che le aziende farmaceutiche non dispongono (generalmente lavorano su linee cellulari) ma che sono estremamente importanti per la sperimentazione di laboratorio finalizzata a testare nuovi farmaci.

2) Condivisione delle competenze e strumentazioni del centro

Il centro HTVDA sarà dotato di un laboratorio con strumentazione all'avanguardia e personale altamente qualificato per il sequenziamento del genoma. Sarà possibile stipulare delle convenzioni con altri centri di ricerca e/o università italiane e straniere interessate a studiare il genoma di popolazione che potranno accedere alle tecnologie del centro. Ciò consentirà di utilizzare al limite della capacità il sequenziatore acquistato condividendolo, dietro pagamento di un canone, con altri centri che potranno inviare i loro campioni di genoma da sequenziare e ricevere i dati sul sequenziamento.

Inoltre, oltre al servizio reso per il sequenziamento sarà possibile condividere dati e informazioni scientifiche con i centri convenzionati utili ad alimentare e sostenere l'attività di ricerca del centro HTVDA.

3) Avvio di imprese innovative e rafforzamento delle attività imprenditoriali locali

L'avvio di nuove imprese in ambito locale rappresenta un ulteriore elemento per contribuire alla sostenibilità dello HTVDA nel medio e lungo periodo. Casi nazionali e internazionali, soprattutto statunitensi e israeliani, hanno da tempo messo in evidenza come nei centri al alto tasso di tecnologia è possibile innescare processi di creazione di impresa innovativa se ben strutturati e ben serviti da competenze che siano in grado di sostenere tali attività. È fondamentale, in tale ambito l'azione del gruppo preposto al trasferimento tecnologico cui compete il compito di individuare le idee innovative potenzialmente pronte per un trasferimento tecnologico attraverso l'avvio di nuove imprese, cui deve corrispondere la necessità di l'interesse dei ricercatori a pensare alle potenzialità di business che possono derivare dalla loro ricerca, interesse che potrà essere stimolato mediante una formazione interna al centro su tali tematiche.

Altro beneficio consiste nel sostenere l'imprenditoria locale interessata a differenziare la propria offerta verso nuovi prodotti tecnologicamente avanzati creati grazie alle attività ricerca svolte presso il centro. E' il caso ad esempio della Eltek Spa, azienda locale, che potrebbe essere interessata ad utilizzare il know-how del centro per industrializzare e vendere kit innovativi da utilizzare in campo medico.

L'avvio di nuove attività imprenditoriali e il sostegno di quelle già presenti nel territorio porterebbe indubbi benefici in termini di:

- a) Ricadute occupazionali sul territorio. Si tratta per lo più di occupazione di qualità, persone altamente qualificate che operano su tecnologie avanzate, frutto dell'attività di ricerca dell' HTVDA. E' difficile quantificare un numero di occupati nel centro, tuttavia a titolo meramente esemplificativo si può sostenere che una nuova impresa nei suoi primi anni di vita può occupare dalle 3/5 unità e non è irragionevole prevedere che nei primi 5 anni di attività possano essere avviate tra le 3 alle 5 imprese innovative.
- b) Creazione di nuova imprenditorialità e riqualificazione di quella presente attraverso l'avvio di produzioni innovative e l'inserimento delle aziende in un contesto di mercato più ampio nazionale e internazionale.
- c) Fiscalità locale, grazie all'effetto indotto di trasferimento del *know-how* dal centro verso le aziende contribuirà ad incrementare la capacità di reddito in ambito locale portando con sé maggiori imposte quali: IVA, Ires e Irpef che potranno essere utilizzate a beneficio del territorio. La stessa cosa si può affermare per il Centro HTVDA che contribuirà alla fiscalità locale grazie soprattutto all'Irpef e IVA che il centro dovrà sostenere sugli stipendi corrisposti e sugli acquisti effettuati.

4) Fund rising

Il *fund rising* sta ad indicare una serie di attività per attrarre investimenti al centro di ricerca. Il *fund rising* è riconducibile a due strumenti:

- i) finanziamenti pubblici derivanti dalla partecipazione a progetti di ricerca europei, nazionali e regionali;
- ii) la possibilità di acquisire donazioni.

Sul primo punto è ipotizzabile che il centro sarà in grado di partecipare a progetti in *partnership* con altri centri e aziende da cui ricavare contributi per almeno 1 mln€ l'anno. La possibilità di far partecipare al bando anche enti internazionali, ed in particolare francesi e svizzeri con cui esiste una continuità territoriale, potrà aumentare le possibilità di *fund rising* agendo anche su fondi di ricerca disponibili in altri paesi.

5 ELEMENTI DI CONTESTO CHE RENDONO VALIDA L'OPERAZIONE HUMAN TECHNOPOLE VALLE D'AOSTA

Come premesso nelle pagine precedenti, la Regione Valle d'Aosta è intenzionata a valutare la possibilità di realizzare un centro di ricerca dedicato alla medicina personalizzata (o medicina di precisione) nella regione, lo Human Technopole Valle d'Aosta (HTVDA). Tale progetto si pone l'obiettivo di qualificarsi come un centro di eccellenza regionale dedicato alla ricerca scientifica nel campo delle biotecnologie applicate allo studio del genoma umano per lo studio e la cura delle malattie oncologiche e neurodegenerative. Attraverso il progetto HTVDA sarà possibile raccogliere e elaborare profili genomici, per costituire una banca dati bioinformatica regionale da utilizzare in ambito sanitario per migliorare le cure dei pazienti attraverso la medicina personalizzata e affinare l'attività di previsione e prevenzione delle malattie con forti benefici per il sistema sanitario sia in termini di spesa che di efficacia delle terapie. Inoltre, la disponibilità di una banca biologica nella regione offrirà opportunità di ricerca ai ricercatori nazionali e internazionale che potranno essere attratti dalle opportunità di ricerca svolte dal centro, contrastando così il fenomeno della "fuga dei talenti" con la conseguente perdita di valore intellettuale utile per lo sviluppo della Regione.

Dagli esempi nazionali ed internazionali descritti nelle pagine precedenti relativi ai programmi di medicina personalizzata, la validità dell'operazione HTVDA necessita di un approccio multidisciplinare e il coordinamento dei vari *key elements*. Nella Figura 5 sono sommariamente elencati gli elementi di contesto che si ritengono necessari alla realizzazione dello HTVDA.

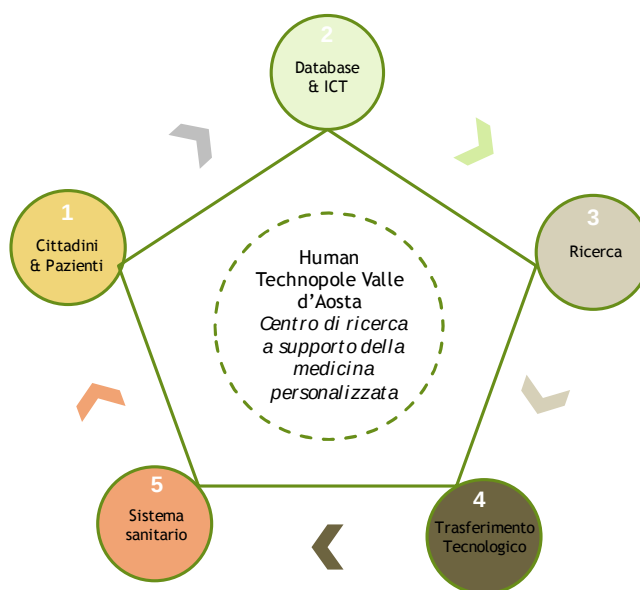


Figura 5 – Elementi di contesto per l'implementazione del modello di medicina personalizzata¹⁸

¹⁸ Fonte [2], pag. 9.

a) Il contesto cittadino e dei pazienti

Un elemento fondamentale per l'applicazione del modello di medicina personalizzata riguarda la sensibilizzazione dei pazienti e dei cittadini senza la quale è pressoché impossibile raccogliere i campioni biologici per il sequenziamento del genoma e le informazioni sugli stili di vita. Ci deve essere la disponibilità da parte dei cittadini a dare l'assenso, consapevole, al sequenziamento del genoma e ad autorizzare l'archiviazione dei dati. Si dovranno mettere in essere tutte le misure necessarie per evitare comportamenti discriminatori causati dalla disponibilità dei dati sull'individuo, nel mondo del lavoro e nelle relazioni economiche, impedendo che i dati raccolti possano essere utilizzati contro la persona.

Buone pratiche su come informare i cittadini per renderli partecipi al progetto sono presenti nelle iniziative *The 100,000 Genomes Project* e *All of Us*. Nel programma *The 100,000 Genomes* l'attività di sensibilizzazione è affidata alle strutture sanitarie che partecipano al progetto. Una buona pratica per la sensibilizzazione del pubblico è affidata al sito internet del programma che con termini semplici e animazioni grafiche informa i cittadini sulle finalità dell'iniziativa e sulle attività che sono svolte, fino ad illustrare casi concreti in cui ci sono state immediate ricadute dell'attività di ricerca attraverso terapie mirate a pazienti, grazie alle quali sono riusciti a guarire. In tale contesto un ruolo attivo di informazione e sensibilizzazione può essere svolto dalla Fondazione per la Ricerca sul Cancro della Valle d'Aosta, che potrà attivare al suo interno una serie di programmi informativi verso il pubblico e formativi verso il personale medico.

b) La presenza di infrastrutture: bio-banche e ICT

La medicina personalizzata non può prescindere dall'ICT e dalle enormi potenzialità che le nuove tecnologie mettono a disposizione in termini di *storage* dei dati (Big Data) e la loro interpretazione. E' grazie a queste attività che è possibile indagare a fondo il genoma per ottenere informazioni utili da trasferire al campo medico per attività di prevenzione e terapeutiche mediante basati sulla medicina di previsione.

Il sequenziamento del genoma, e lo studio degli *omics* produce una quantità enorme di dati che dovranno essere analizzati e trasformati in informazioni utilizzabili nel campo medico a beneficio dei pazienti locali. Dalle informazioni archiviate nei data base potranno attingere i ricercatori per sviluppare nuovi farmaci a bersaglio molecolare con maggiore efficacia nella cura delle malattie. Sarà necessario, pertanto, dotare il progetto HTVDA di una infrastruttura informatica capace di archiviare e interpretare grandi quantità di dati. Inoltre occorrono competenze tecnologiche e computazionali necessarie per l'interpretazione dei dati genomici e la loro correlazioni con altre informazioni inerenti lo stile di vita per comprendere al meglio lo sviluppo delle malattie e/o definire la migliore cura possibile per il paziente.

c) Il sistema sanitario locale

L'elaborazione dei profili genomici nell'ambito del progetto HTVDA e la costituzione di una banca dati bioinformatica necessita della collaborazione delle strutture sanitarie locali. Come riportato nelle iniziative nazionali ed internazionali illustrate nelle pagine precedenti, il ruolo assegnato alle strutture ospedaliere è di fondamentale importanza per l'interazione con i pazienti e i cittadini candidati a fornire il materiale biologico, da cui estrarre il profilo genomico. Le attività di ricerca del HTVDA che riguardano l'identificazione e stratificazione anagrafica dei soggetti da coinvolgere, la raccolta dei campioni e la produzione dei dati clinici dovranno essere pianificate in collaborazione con la AUSL di Aosta. Alle strutture ospedaliere locali dovrà essere affidato il compito di interagire con i pazienti e loro familiari, illustrare il programma e ottenere il consenso per la raccolta dei campioni biologici. Ciò richiederà un'attività formativa e informativa rivolta al personale medico, a partire dai medici di base, ed ospedaliero su come informare i

pazienti, predisponendo anche del materiale informativo che supporti tale attività di contatto. La raccolta dei dati dovrà inoltre essere organizzata per acquisire anche informazioni sugli stili di vita dei pazienti e i sistemi informativi utilizzati dovranno essere pronti a condividere queste informazioni e le informazioni cliniche del paziente con chi svolge attività di ricerca, perché incrociando e combinando i dati sarà possibile estrarre le informazioni utili per la ricerca e per l'attività preventiva e predittiva delle malattie nonché individuare le terapie migliori per i pazienti.

La costituzione del centro HTVDA si inserisce, inoltre, in una attività di ricerca già in corso presso l'Ospedale di Aosta, in cui è presente un laboratorio di medicina molecolare dove eseguono test di acidi nucleici e sequenze di DNA su varie forme tumorali quali:

- Tumore al colon retto
- Tumore al polmone
- Melanoma

Attraverso le analisi svolte nel laboratorio si individuano biomarcatori e/o alterazioni geniche dei tumori per attività di medicina personalizzata, al fine di somministrare la migliore terapia possibile. Il centro HTVDA potrà fungere anche come centro in cui rafforzare questa attività di medicina personalizzata mettendo a disposizione un laboratorio con attrezzature all'avanguardia in cui eseguire test molecolari più velocemente e su un maggior numero di forme tumorali oltre che essere esteso anche ad altre malattie, quelle neurodegenerative per esempio, per la generazione dei dati ad uso clinico da utilizzare in seguito per somministrare terapie personalizzate. Inoltre, la possibilità di sequenziare il genoma renderà possibile lo studio della popolazione e identificarne la tipizzazione genomica per estrarre informazioni utili e identificare il rischio che si incorre nel contrarre particolari forme tumorali.

d) Il contesto della ricerca

Il modello di Medicina personalizzata si basa sull'analisi delle caratteristiche genetiche della persona e dell'interazione di questa con l'ambiente e il contesto in cui essa vive. La ricerca dello HTVDA sarà fondamentale per studiare il genoma ed individuare i biomarcatori attraverso i quali sarà possibile fare attività di prevenzione e sviluppare nuovi Kit diagnostici. Lo HTVDA potrà avvalersi di competenze locali in ambito di ricerca che potranno eventualmente essere integrate nel centro per costituire un polo unico che si occupi di genomica applicata a vari ambiti.

In particolare, nella regione è già operativo un centro di ricerca di piccole dimensioni, presso il Museo di Scienze Naturali, che si occupa di sequenziamento del DNA di piante, animali e microrganismi, con la disponibilità di un sequenziatore che è in grado di analizzare piccole porzioni del DNA con la tecnica di sequenziamento "Sanger". Si tratta di un sequenziatore datato, con una tecnologia paragonabile ai primi sequenziatori utilizzati nei primi anni 2000 per l'analisi del genoma umano, ma non adatto alle esigenze del futuro HTVDA.

Inoltre, in regione è presente l'Institut Agricole Régional, che svolge attività di ricerca in campo agricolo e forestale, avvalendosi in parte del sequenziatore presente al laboratorio del Museo di Scienze Naturali ed in parte appoggiandosi al laboratorio della Fondazione E. Mach - Istituto Agrario di San Michele all'Adige.

Con la costituzione della HTVDA è auspicabile l'integrazione dei due centri di ricerca nello HTVDA per costituire un polo unico di studio e ricerca sul genoma in cui poter concentrare le competenze maturate in regione sullo studio del genoma e estendere le possibilità di ricerca in regione anche in altri ambiti scientifici utili allo sviluppo economico e alla conservazione dell'ambiente rurale e ambientale.

L'avvio del centro, inoltre, richiede competenze e specializzazioni in campi tra i quali la medicina, la biologia e la bio-informatica. E' auspicabile che la richiesta di tali profili e competenze possa essere soddisfatta anche in ambito locale mediante l'avvio di corsi universitari e post universitari in collaborazione con altre università. A titolo esemplificativo è possibile attivare corsi post universitari in bioinformatica in collaborazione con altre facoltà di informatica presenti nel Paese, oppure corsi in marketing tecnologico presso la facoltà di economia finalizzati a sostenere le attività di trasferimento tecnologico del centro.

e) Il trasferimento tecnologico

Il trasferimento tecnologico consiste nella definizione di politiche adeguate con cui trasferire i risultati raggiunti dall'attività di ricerca al mercato.

Sarà necessario, pertanto, dotarsi di competenze che consentano di valorizzare le attività di ricerca ricorrendo al trasferimento del *know-how* verso l'industria, dopo aver provveduto ad una adeguata tutela brevettuale dei risultati della ricerca o mediante uno sfruttamento in loco aiutando le realtà locali o gli stessi ricercatori interessati ad avviare delle iniziative imprenditoriali basate sui risultati delle attività di ricerca, possibilmente sostenuti da una finanza, pubblica e/o privata, che agevoli l'accesso a mezzi finanziari di cui hanno bisogno le nuove iniziative imprenditoriali.

6 AMBITI DI RICERCA PER UN MIGLIOR RAPPORTO COSTI-RICAVI-BENEFICI

La definizione degli ambiti di ricerca per il miglior rapporto costi-ricavi-benefici attesi non può prescindere da un'analisi dettagliata dei dati sulle malattie oncologiche e neurodegenerative in ambito nazionale e regionale.

6.1 I dati sul cancro in Italia e nella regione Valle d'Aosta¹⁹

Il cancro è tra le principali cause di morte a livello mondiale. L'OMS ha calcolato che nel 2030, 13 milioni di persone in tutto il mondo moriranno di cancro. Negli ultimi dieci anni (2006-2016), con l'aumento e l'**invecchiamento** della popolazione mondiale, i casi di **tumore** nel mondo sono aumentati del 33% ed è previsto che cresceranno ancora nei prossimi anni. Le statistiche ci dicono che una donna su 4 e un uomo su 3 sviluppano la malattia nel corso della vita. Secondo i dati ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica) nel 2014 in Italia ci sono stati 177.300 decessi dovuti al cancro e si stima che nel 2017 ci saranno 369.000 nuovi casi di tumore, di cui 192.000 negli uomini e 177.000 nelle donne. I tumori rappresentano la seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari. L'aumento dei malati di tumore nel corso degli anni è dovuto all'invecchiamento, in quanto con l'avanzare dell'età diminuiscono le difese immunitarie e aumenta la probabilità di ammalarsi, e al deterioramento dell'ambiente legato a stili di vita non salutari.

La tavola seguente le prime cinque cause di morte per tumore in Italia.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (27%)	Mammella (17%)	Polmone (20%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (8%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (6%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Pancreas (6%)

Tabella 14 – Primi cinque cause di morte oncologica in Italia nel periodo 2008-2013²⁰

Il tumore al polmone rappresenta la prima causa di morte tra gli uomini mentre quello alla mammella tra le donne. Si stima che per il futuro [15] i primi tre tumori maggiormente diagnosticati per gli uomini rimarranno gli stessi anche se con rango diverso e lo stesso sarà per le donne.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (28%)	Colon-retto (14%)
2°	Colon-retto (16%)	Colon-retto (13%)	Mammella (14%)

¹⁹ Il paragrafo è stato elaborato utilizzando i dati riportati in [15]

²⁰ Fonte [15] pag. 8.

3°	Polmone (15%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Rene, vie urinarie (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica (7%)

Tabella 15 – Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati in Italia nel 2017²¹.

I dati sulla sopravvivenza durante il periodo 2005-2009 (ultimo dato disponibile) vede tra i tumori killer quello del pancreas e il mesotelioma. La tabella seguente riporta i tassi di sopravvivenza a 5 anni, per i soli tumori che hanno un dato inferiore al 50%.

Tumore	Periodo 2005-2009
Esofago	13%
Stomaco	31%
Fegato	21%
Colecisti e vie biliari	17%
Pancreas	7%
Polmone	15%
Mesotelioma	9%
Sistema nervoso centrale	23%

Tabella 16 – Tassi di sopravvivenza a cinque anni²².

I bassi tassi di sopravvivenza sono spiegabili con la difficoltà ad ottenere una prognosi precoce per alcuni tumori, quali il tumore al polmone, del pancreas e le colicisti, a cui si deve aggiungere la particolare aggressività di queste forme tumorali con bassi tassi di risposta alle terapie attualmente disponibili.

Altro dato interessante riguarda i 198 tumori rari le cui nuove diagnosi sono pari 147 ogni 100.000 abitanti. In totale in Italia 89.000 persone hanno una diagnosi di tumore raro ogni anno. Questo numero rappresenta circa il 25% di tutti i nuovi tumori diagnosticati in un anno.

Con una popolazione di 127.267 abitanti (anno 2012), la Valle d'Aosta ha registrato 566 decessi per cancro di cui 332 decessi maschili e 234 decessi femminili. I nuovi casi di cancro nel 2012 sono stati 785, di cui 448 maschi e 337 femmine. Il dato annuo di nuovi casi si è mantenuto pressoché stabile nel corso del periodo 2007-2012 registrando un numero totale di tumori nel periodo pari a 5.895 malati.

La tavola seguente riporta i casi totali per anno e i decessi in Valle d'Aosta per le patologie maggiormente rappresentative nel 2012.

.

²¹ Tumori diagnosticati in proporzione sul totale dei tumori, fonte [15] pag. 8. Nella tabella non sono elencati la tipologia di tumori che hanno tassi di sopravvivenza superiori al 50%.

²² Fonte [15] pag. 8

Tumore	Casi totali 2012	Mortalità Maschi	Mortalità Femmine
Colon-retto	94	31	24
Mammella	115	0	38
Prostata	104	23	0
Polmone	81	88	30
Pancreas	23	18	16
Totale	417	160	108

Tabella 17 – Casi totali e mortalità in VdA

I dati, seppur registrati nel 2012, sono in linea con i dati rilevati recentemente (2017).

Bisogna considerare che tanto più raro è il tumore, tanto più difficile è avere evidenze scientifiche per stabilire il miglior trattamento, effettuare studi clinici e accrescere le conoscenze sul tumore. Come conseguenza, è più difficile creare un gruppo multidisciplinare esperto in quella specifica malattia. Conoscere il numero di persone che ogni anno in Italia affronta una diagnosi di tumore raro, o molto raro, è importante perché fornisce la base per organizzare al meglio l'assistenza sanitaria per questi malati molto diversi tra di loro e molto complessi da curare.

6.2 I dati sulle malattie neurodegenerative in Italia e Valle d'Aosta [18][17]

Le malattie neurologiche e quelle neurodegenerative sono patologie del sistema nervoso centrale che comportano la perdita di funzione o la morte progressiva e selettiva delle cellule nervose. In funzione del numero, posizione e tipo di cellule danneggiate, i sintomi di queste patologie possono variare ma l'esito finale è sempre gravemente invalidante. Le malattie più comuni e a maggior impatto sociale sono l'Alzheimer (A), il Parkinson (P) e la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Per la stragrande maggioranza di queste malattie non esistono terapie risolutive: l'unica speranza è la ricerca.

a. La malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer è la più comune causa di demenza. E' una sindrome che può essere causata da varie malattie progressive che colpiscono la memoria, il pensiero, il comportamento, le emozioni e la capacità di svolgere le normali attività quotidiane della vita. In Italia si contano quasi 600.000 malati di Alzheimer, con un'incidenza pari all'1% della popolazione. Si riscontrano 96.000 nuove diagnosi ogni anno per questa malattia, ovvero 160 nuovi casi ogni 100.000 abitanti. E' previsto che nei prossimi 20 anni i malati aumenteranno del 50%. In Europa si arriva a registrare 6.412.000 persone malate. Al momento non esistono terapie risolutive per i malati di Alzheimer.

b. La malattia di Parkinson

Si tratta di un disturbo del sistema nervoso centrale caratterizzato principalmente da degenerazione di alcune cellule nervose (neuroni). In Italia la malattia colpisce 250.000 persone, con un'incidenza pari allo 0,4% della popolazione italiana, numeri destinati a raddoppiare nei prossimi 15 anni, dal momento che ogni anno si registrano circa 6.000 nuovi casi, 10 casi ogni 100.000 abitanti.

c. La SLA

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), conosciuta anche come “Morbo di Lou Gehrig”, “malattia di Charcot” o “malattia dei motoneuroni”, è una malattia ad evoluzione progressiva che colpisce i motoneuroni, cioè le cellule nervose cerebrali e del midollo spinale che permettono i movimenti della muscolatura volontaria. La sopravvivenza dall’insorgere della malattia è in media di 3/5 anni, solo il 10% dei malati sopravvive fino a 10 anni dopo. In Italia colpisce 7.000 persone, con un’incidenza dello 0,01% della popolazione, e ogni anno si contano 3 nuovi malati ogni anno.

Nella regione Valle d’Aosta non c’è stato uno studio specifico teso a rilevare l’incidenza delle malattie neurodegenerative, ma non ci sono motivi per pensare che la prevalenza sia diversa da quella italiana. Pertanto possiamo estrapolare una situazione regionale applicando i dati nazionali. I risultati di questo esercizio sono indicati nella tabella in basso che fornisce un quadro regionale del tutto indicativo ma tuttavia utile a comprendere la dimensione del fenomeno.

Malattia	Casi stimati	Nuovi Casi
Alzheimer	1267	203
Parkinson	507	13
SLA	13	13
Totale	1786	228

Tabella 18 –Situazione malattie neurodegenerative in VdA

I casi stimati riportati nella tabella sono stati calcolati applicando il dato sull’incidenza nazionale alla popolazione della Valle d’Aosta del 2017. Anche i nuovi casi sono stati stimati utilizzando i dati nazionali. Si presume pertanto che nella regione Valle d’Aosta ci possano essere circa 1.800 persone affette dalle tre patologie e che ogni anno potrebbero verificarsi circa 228 nuovi casi.

I risultati riportati nel presente paragrafo, sia quelli nazionali che regionali, forniscono delle indicazioni utili per identificare quali possano essere i possibili ambiti di ricerca del futuro HTVDA per ottimizzare il rapporto costi e benefici attesi.

In considerazione dei dati esposti vi sono diverse possibilità:

- 1) Scenario 1: Focalizzare le attività di ricerca dello HTVDA nella ricerca e nello studio del genoma di alcune malattie oncologiche, ad esempio quelle che hanno un’incidenza maggiore nella regione, che sono riportate nella Tabella 17. Per alcune malattie non esiste neanche la possibilità di diagnosi precoce che rappresenta l’arma più efficace contro il cancro.
- 2) Scenario 2. Focalizzare l’attività di ricerca sulle malattie neurodegenerative che hanno un forte impatto sociale. E’ un settore questo in cui la ricerca è meno affollata rispetto alla ricerca sul cancro, almeno stando alle iniziative di medicina personalizzata, presenti a livello internazionale su questa tipologia di malattie e quindi potrebbe garantire maggiori opportunità di valorizzazione dei risultati della ricerca.
- 3) Scenario 3 – Focalizzare l’attività di ricerca sia sul cancro che sulle malattie neurodegenerative ma in tal caso sarà necessario fare delle scelte chiare sulla tipologia di malattie su cui focalizzare l’attività dello HTVDA, considerando la capacità di finanziamento pubblico disponibile per i primi 5 anni.

Lo studio del genoma di tali malattie sarà finalizzato da un lato a sostenere l'attività clinica svolta dall'ospedale della Valle d'Aosta, fornendo dati sul genoma del paziente che possano contribuire a somministrare le migliori cure, personalizzate sulle caratteristiche genetiche dello stesso, e dall'altro ad alimentare l'attività di ricerca per individuare nuovi biomarcatori capaci di diagnosticare con largo anticipo l'insorgenza della malattia oltre che poter essere utilizzati come bersaglio molecolare per lo sviluppo di nuovi farmaci.

La ricerca del centro sarà prevalentemente rivolta ad indagini scientifiche per l'individuazione di nuovi kit diagnostici in campo oncologico e malattie neurodegenerative. La scelta del campo di indagine sarà lasciata ai consorzi che parteciperanno al bando i quali tuttavia dovranno giustificarla in termini di ricadute in ambito locale e di sviluppo delle attività del centro sia in ambito nazionale che internazionale.

7 POSSIBILI PARTNER ACCADEMICI E IN AMBITO SANITARIO INTERESSATI A PARTECIPARE AL PROGETTO

In Italia operano molti centri per lo studio del genoma per lo più collocati nel centro nord della Penisola²³. Di seguito si fornisce una lista dei centri e aziende che possono essere considerati come possibili partner accademici.

E' doveroso ribadire che per l'ambito sanitario non si può prescindere dal coinvolgimento dell'AUSL di Aosta per il ruolo attivo che potrà svolgere nelle fasi di identificazione, stratificazione anagrafica, raccolta campioni e produzione dei dati clinici.

a) Partner Accademici

Ente	Descrizione	Focus
Centro di ricerca ARC-NET (Verona) (https://arcnetit.wordpress.com/)	Obiettivo del centro è individuare nuovi marcatori tumorali da utilizzare per lo sviluppo di nuove terapie mirate e nuovi metodi diagnostici	Cancro
Istituto per la ricerca e cura del cancro – Candiolo (Torino) (https://www.fpoircc.it/)	Centro tumori privato specializzato nel trattamento delle patologie oncologiche, ed è inserito nella Rete Oncologica del Piemonte-Valle d'Aosta.	Applicazioni cliniche delle innovazioni sui tumori.
Università di Verona (Personal Genomics) (Verona) (http://www.dbt.univr.it/)	Dipartimento di Biotecnologia dell'Università di Verona, si dedica alla ricerca nel campo della genomica funzionale con particolare attenzione alle tecnologie di analisi avanzate.	Sequenziamento e interpretazione genomi umani
IRCCS NEUROMED – Istituto Neurologico Mediterraneo	Svolge attività di ricerca, di diagnosi e di cura nell'ambito dei disturbi neurologici, delle patologie neurochirurgiche e oncologiche correlate, delle malattie croniche degenerative e di quelle rare del sistema nervoso.	Malattie neurodegenerative

²³Paragrafo 3.1.2 "Altri centri in Italia"

Fondazione Santa Lucia	svolge nel settore delle neuroscienze sia ricerca pre-clinica che traslazionale, ovvero orientata a una rapida applicazione dei suoi risultati nella cura dei pazienti.	Neuroscienze e riabilitazione
------------------------	---	-------------------------------

b) Aziende specializzate in Bio-informatica

Ente/Aziende	Descrizione	Focus
Engineering S.p.A.	System Integrator (la prima azienda di consulenza IT in Italia) specializzata nell'analisi dei Big Data e implementazione di infrastrutture sicure per lo scambio dei dati.	Infrastruttura di rete
Data Wizard	Gestione di Big Data in ambito sanitario e farmaceutico. Acquisizione, gestione e elaborazione di grandi volumi di dati in diversi formati, che non dispongono di schemi di progettazione dati. Utilizzo di tecniche d'intelligenza artificiale per l'analisi di dati complessi	Bioinformatica
Biodec (Bologna) http://www.biodec.com/	Biodec fornisce software per la bioinformatica e servizi di consulenza per la postgenomica. Il <i>BMS (Bioinformation Management System)</i> , un LIMS basato su <i>Plone</i> , comprendente funzionalità per la gestione di dati di laboratorio per un numero crescente di tecniche di biologia molecolare.	Bioinformatica

E' utile prevedere l'ingresso nel partenariato di enti ed istituzioni straniere ed in particolare ad enti situate nei paesi limitrofi alla Valle d'Aosta, quali la Francia e la Svizzera. Per la Svizzera si è già citato il progetto *Health 2030* con cui si potrebbero stabilire delle sinergie ed in particolare con le università di Ginevra e Losanna, che sono a capo del progetto. Altre sinergie potranno essere ricercate con enti e istituti francesi che si occupano di genomica tra i quali suggeriamo l'Institut de génomique fonctionnelle, con sede a Lione.

L'apertura a enti stranieri può ampliare le possibilità allo HTVDA di partecipare a progetti e finanziamenti esteri.

8 PROBLEMATICHE ETICHE

Il problema fondamentale della ricerca genetica di interesse per lo sviluppo della medicina personalizzata, sia essa orientata allo sviluppo di test predittivi di malattia o di test di risposta al farmaco, riguarda il controllo del flusso delle informazioni. Il modello di Medicina personalizzata ha bisogno di raccogliere, conservare ed analizzare campioni di genoma in grado di generare una quantità enorme di informazioni sulla persona.

Pertanto la ricerca genetica applicata alla Medicina personalizzata pone importanti questioni etiche, legali e sociali che tuttavia, non sono qualitativamente diverse da quelle applicate ai test genetici e quindi gli strumenti concettuali e normativi elaborati per quest'ultima valgono, seppur con alcune specificità, anche per la prima. Tali implicazioni riguardano essenzialmente due punti:

- 1) La gestione delle informazioni genetiche
- 2) La privacy e la discriminazione dei pazienti

Ai fini dell'attività di ricerca i ricercatori non possono prescindere dal trattamento delle informazioni e lo scambio delle stesse tra i vari gruppi di ricerca. La disponibilità delle informazioni genetiche, in tal senso, non può prescindere dal consenso informato. Il consenso si definisce informato solo dopo che la persona abbia ricevuto in modo adeguato tutte le informazioni pertinenti e sia perciò messo al corrente del progetto, sia in grado di comprenderne le motivazioni capirne i benefici ma anche i rischi ad esso collegati. Affinché si possa definire informato il paziente o la persona che aderisce al progetto deve quindi poter comprendere il quadro di riferimento e ciò può avvenire solo c'è una persona preparata che sappia informare le persone supportata da un materiale informativo. A tal fine, come esempio di buona comunicazione e disponibilità del materiale informativo, si rinvia al sito internet del programma inglese "*The 100.000 Genomics project*", in cui video e animazioni grafiche rendono facilmente comprensibile le finalità del progetto e i vantaggi attesi per la popolazione che potranno essere raggiunti solo grazie al contributo di tutti. Esistono linee guida internazionali, europee e nazionali che disciplinano il consenso informato per i test genetici che possono trovare applicazione anche per i test ai fini della ricerca. Qui di seguito si riportano i principi che ne sono alla base:

I principi:

- a) standard legali, etici e professionali dovrebbero essere rispettati nell'esecuzione dei test genetici molecolari;
- b) i test genetici molecolari dovrebbero essere distribuiti nell'ambito di un sistema della salute;
- c) tutti i servizi preposti ai test genetici molecolari dovrebbero essere governati da un sistema di assicurazione della qualità;
- d) il consenso informato ai test dovrebbe essere la norma e dovrebbe essere ottenuto secondo gli standard legali, etici e professionali stabiliti;
- e) il *counselling* prima e dopo i test dovrebbe essere non solo disponibile, ma anche appropriato e proporzionato alle caratteristiche del test, ai suoi limiti, alla sua potenziale pericolosità e alla rilevanza del risultato sia per il paziente che per i suoi familiari;
- f) le informazioni personali di tipo genetico dovrebbero essere soggette alla normativa vigente sulla protezione della privacy;

- g) i benefici dello scambio tra Stati dei campioni biologici dei pazienti e delle informazioni personali relative ai test dovrebbero essere riconosciuti;
- h) l'uso, la conservazione, il trasferimento e la disponibilità dei campioni raccolti dovrebbero essere soggetti agli standard legali, etici e professionali stabiliti;
- i) gli avvisi pubblicitari e promozionali dei test genetici molecolari e dei servizi dovrebbero descrivere accuratamente le caratteristiche e i limiti dei test offerti.

La privacy è una problematica di natura non solo etica ma anche giuridica, che si traduce nell'imperativo etico di non rendere noti i risultati dei test ad altri che al soggetto stesso perché altrimenti costui potrebbe essere esposto al rischio di discriminazioni nelle relazioni economiche o nel suo agire sociale. Questa preoccupazione non è così lontana come si potrebbe credere: infatti si calcola che circa il 30% delle assunzioni nelle aziende degli USA sia preceduto da ricerche su informazioni genetiche.

Altro fattore etico importante nella ricerca genetica riguarda gli effetti collaterali negativi che possono generarsi in termini di giustizia ed equità nell'accesso alle cure mediche. Infatti le ricerche genetiche possono diventare il fattore rilevante per lo sviluppo di nuovi farmaci mirati a specifici tratti genetici di malattie gravi, come i tumori, che se in sé questa tendenza è indubbiamente benefica, il suo perseguimento potrebbe tuttavia dar luogo a conseguenze inique con benefici solo per alcune parti della popolazione ed esclusione delle altre.

Per quanto riguarda le attività di esecuzione della ricerca genetica l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato una serie di linee guida, relativi ai test genetici che possono esse mutate anche nel campo della ricerca genetica. Per i documenti si rimanda al sito dell'ISS in cui è possibile consultarli liberamente (<http://www.iss.it/tege/index.php?lang=1&tipo=11>).

Sul tema è intervenuto anche il Garante per la Protezione dei Dati Personali, il quale ha emanato due provvedimenti autorizzativi:

1. Autorizzazione n. 8/2016 – Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici – 15 dicembre 2016²⁴
2. Autorizzazione n. 9/2016 – Autorizzazione generale al trattamento dei personali effettuato per scopi di ricerca scientifica – 15 dicembre 2016²⁵

Le due autorizzazioni rappresentano, insieme alle linee guida del ISS, il quadro di riferimento normativo e etico per le sperimentazioni che dovranno essere eseguite presso il centro HTVDA. Si riportano di seguito alcuni parti dei documenti:

- a. Dopo aver fatto richiamo una serie di convenzioni internazionali, europee e leggi nazionali, l'Autorizzazione n. 8/2016 autorizza al trattamento dei dati genetici una serie di soggetti tra i quali le *“... persone fisiche o giuridiche, agli enti o agli istituti di ricerca, alle associazioni e agli altri organismi pubblici e privati aventi finalità di ricerca, limitatamente ai dati e alle operazioni indispensabili per esclusivi scopi di ricerca scientifica, anche statistica, finalizzata alla tutela della*

²⁴ <http://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/5803688>

²⁵ <http://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/5805552>

salute dell'interessato, di terzi o della collettività in campo medico, biomedico ed epidemiologico, nell'ambito delle attività di pertinenza della genetica medica, nonché per scopi di ricerca scientifica volti a sviluppare le tecniche di analisi genetica" (punto 2);

- b. il trattamento dei dati e l'utilizzo dei campioni biologici necessita del consenso dell'interessato (punto 3);
- c. l'autorizzazione prevede una serie di modalità di raccolta dei dati. Se la raccolta e il trattamento è dovuto ad attività di ricerca scientifica, questa può avvenire solo sulla base di un progetto scientifico in cui sia previsto il disciplinare che definisca le modalità di raccolta dei campioni. (punto 4);
- d. sono previste misure di sicurezza da adottare per il trasferimento dei dati che può avvenire mediante posta elettronica certificata (solo PEC e con i dati cifrati) e/o via web utilizzando canali sicuri e cifratura delle informazioni. Vi sono riportate anche le indicazioni anche su come archiviare i dati (punto 4.3);
- e. sono previste le modalità con cui l'informativa deve essere veicolata all'interessato ed è disciplinato il consenso informato prevedendo l'assistenza di un consulente esperto che informi l'interessato in modo che esprima liberamente il proprio assenso all'uso del materiale biologico e delle relative informazioni, (punti 5 e 6);
- f. è prevista, inoltre, la possibilità di diffusione dei dati verso altre istituzioni di ricerca, sia pubbliche che private, per finalità di ricerca scientifica in progetti congiunti (punto 9).

L' Autorizzazione n. 9/2016 e autorizza il trattamento dei dati, anche in assenza del consenso dell'interessato, per finalità di ricerca. Si fa riferimento a dati personali sulla salute, non genetici.

9 DEFINIZIONE DEGLI ASPETTI TECNOLOGICI RELATIVI ALLE PROCEDURE AMMINISTRATIVE PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO

Il centro HTVDA dovrà dotarsi delle attrezzature necessarie per il sequenziamento del genoma, per lo storage dei dati e per le attività di ricerca di laboratorio.

9.1 Attrezzature per il sequenziamento del genoma umano.

La illumina Inc., azienda americana con sede a San Diego, è il leader mondiale del mercato per la produzione e vendita di sequenziatori del genoma umano. L'azienda (www.illumina.com) è stata contattata, sia telefonicamente che tramite email, mediante il Sale Center di Oxford in Uk²⁶ per verificare la tipologia di una macchina adatta alle dimensioni del progetto HTVDA e il relativo costo.

Nella Appendice 1 sono riportate due email con le informazioni richieste²⁷ in cui vengono suggeriti tre tipologie di macchine adatte agli scopi progetto HTVDA:

1. NovaSeq 6000 Sequencing System: 952.186 €
2. HiSeq X™ Sequencing System (venduta come parte del sistema HiSeq X Ten): 952.400 €
3. HiSeq X™ Sequencing System (venduta come parte del sistema HiSeq X Ten): 1.142.880 €

I sequenziatori elencati, si basano sulla tecnologia Next Generation Sequencing (NGS) e sono stati concepiti per attività di ricerca. Hanno la capacità di sequenziare genomi umani in poco tempo. Per la dimensione del progetto HTVDA ci è stato suggerito che il NovaSeq 6000 Sequencing System, che in ogni caso è una macchina molto performante riuscendo a sequenziare fino a 24 genomi umani interi in un giorno, è la scelta ottimale. E' una macchina che, secondo le dichiarazioni dell'azienda, è una componente chiave per la medicina di precisione e personalizzata in quanto consente di generare grandi quantità di dati sul genoma in pochissimo tempo. Oltre alla velocità, la macchina garantisce anche una elevata accuratezza dei risultati nel sequenziamento del DNA. Il sequenziatore NovaSeq 6000 Sequencing System funziona con un sistema di ricarica a cartucce in cui sono posizionati i frammenti di DNA da sequenziare. Per come è stata concepita riduce molto i tempi di laboratorio di lavorazione per preparare i campioni di DNA. Il costo delle cartucce è 15.600 € per 300 cicli di lavorazione. Con ogni ciclo di lavorazione è possibile sequenziare un genoma. L'assistenza per il primo anno è gratuita per gli anni successivi il pacchetto base costa circa 91.000 € l'anno.

Nell'appendice 1 si riporta la scheda tecnica del NovaSeq 6000 Sequencing System.

9.2 Attrezzature per lo storage dei dati

Il centro HTVDA si dovrà dotare di un server locale dello storage dei dati. Come chiarito nel presente documento nel centro non sarà allestito un centro di calcolo e analisi dei dati che sarà invece messo a disposizione dal partner del consorzio che si occuperà delle attività ICT. Pertanto nel centro saranno archiviati i dati che periodicamente sono trasferiti al centro di calcolo per l'archiviazione definitiva.

²⁶ <https://emea.illumina.com/?langsel=/it/>

²⁷ E' stato appositamente lasciato in evidenza il nome della persona contattata in quanto autorizzato dallo stesso.

La dotazione necessaria del centro sarà, pertanto, di due server della capacità necessaria di archiviare localmente i dati sul genoma. Esistono numerose soluzioni possibili di server a prezzi oggi abbastanza convenienti. Tra le soluzioni professionali quelle della HP Enterprise (www.hpe.com) sono molto conosciute e apprezzate nel mondo delle piccole e medie imprese. Un server con la capacità di archiviazione dati richiesta per il centro è l' MSA HP 2042²⁸ che è venduto ad un prezzo di 9.700 euro circa. Considerando che per la sicurezza dei dati è prevista la duplicazione del sistema il costo per un sistema di storage dei dati sale a 19.400 euro.

9.3 Attrezzature da laboratori

Le attrezzature da laboratorio si distinguono in attrezzature da arredo, banchi di laboratorio e la strumentazione da utilizzare nel laboratorio. Quest'ultima, a sua volta, si distingue in attrezzature comuni a tutti i laboratori di biologia (bilance, pipette, frigoriferi, ecc) e attrezzature specifiche necessarie ad un laboratorio di microbiologia. Non è possibile stimare, anche in modo approssimativo, l'importo necessario per attrezzare il laboratorio HTVDA, in quanto questo dipende dalla tipologia di progetti che saranno selezionati e dunque dalle relative attività di ricerca. Si può affermare che i banchi da laboratorio hanno un prezzo assai differenziato, che va da un importo minimo di circa 1.200 €²⁹ a svariate migliaia di € per i banchi professionali. L'attrezzatura da laboratorio (cappe sterili, strumenti PRC, strumenti per analisi e trattamento del DNA e altri strumenti per la sperimentazione) può arrivare ad un costo complessivo di circa 200.000/300.000 €.

²⁸<http://www.misco.co.uk/product/2674656/hp-msa-2042-san-dc-sff-storage?selectedTabIndex=2&tabBarViewName=ProductTechnicalSpecifications&page=1&#tabs>

²⁹ <https://www.manutan.it/it/mai/banchi-modulari-per-laboratorio-modulare-gres-con-parete-posteriore>

10 CONCLUSIONI

Con la costituzione dello Human Technopole (HTVDA) la Regione Valle d'Aosta intende dotarsi di un centro tecnologico di primaria importanza, sia a livello nazionale che internazionale, per migliorare l'offerta sanitaria, introducendo nella regione il modello della Medicina personalizzata, predittiva e preventiva, basata sulla elaborazione di profili genomici della popolazione locale e sulla costituzione di una banca dati regionale. Le attività realizzate nel centro riguarderanno la stratificazione della popolazione, la raccolta dei campioni e la produzione di dati clinici e saranno progettate ed attuate in collaborazione con la AUSL di Aosta. I dati potranno essere utilizzati in ambito medico per attività di prevenzione delle malattie e per individuare le terapie più efficaci e meno dannose per il paziente. Inoltre la ricerca e la disponibilità di dati genomici consentirà di alimentare un'attività di ricerca di livello che costituirà un'importante opportunità per la crescita dei ricercatori locali e l'attrazione di ricercatori esterni alla Regione, contrastando così il fenomeno della "fuga dei talenti".

L'obiettivo dello HTVDA consiste nello studio del genoma finalizzato da un lato a sostenere l'attività clinica svolta dell'ospedale della Valle d'Aosta, fornendo dati sul genoma del paziente che possano contribuire a somministrare le migliori cure, personalizzate sulle caratteristiche genetiche dello stesso, e dall'altro ad alimentare la ricerca per individuare nuovi biomarcatori capaci di diagnosticare con largo anticipo l'insorgenza della malattia oltre che poter essere utilizzati come bersaglio molecolare per lo sviluppo di nuovi farmaci. La ricerca del centro sarà prevalentemente rivolta ad indagini scientifiche per l'individuazione di nuovi kit diagnostici in campo oncologico e malattie neurodegenerative. La scelta del campo di indagine sarà lasciata ai consorzi che parteciperanno al bando i quali tuttavia dovranno giustificarla in termini di ricadute in ambito locale e di sviluppo delle attività del centro sia in ambito nazionale che internazionale.

Attualmente in Italia è in corso di attuazione l'iniziativa Human Technopole di Milano che consiste nella costituzione di un centro di ricerca sul genoma che sarà insediata nell'area ex Expo di Milano. L'iniziativa vedrà a regime l'assunzione di 1.500 ricercatori e un finanziamento per 10 anni pari a circa 1,5 mil€. Le aree di interesse consistono in attività di ricerca sul cancro e malattie neurodegenerative partendo da dati sul genoma per sviluppare nuovi kit e farmaci. Il centro si occuperà inoltre di studiare anche gli stili di vita ed in particolare l'alimentazione per investigare le relazioni esistenti tra regime alimentare e malattie. Inoltre il centro si pone l'obiettivo di sviluppare nuove tecnologie informatiche per l'analisi dei *big data* generati dalla mappatura del genoma e investigare le ricadute che la ricerca sul genoma potrà avere in settori quali la tracciabilità alimentare e la sensoristica. Lo HTVDA avrà pertanto un progetto di più ampio respiro con cui confrontarsi per identificare delle nicchie di specializzazione e mettere a sistema la ricerca comune.

La ricerca sul genoma e l'utilizzazione dei dati per attività di medicina personalizzata è una tendenza in corso in molti paesi europei e nel mondo. Tra i casi analizzati il progetto inglese "*The 100.000 genome project UK*" rappresenta probabilmente quello più avanzato sia per la quantità di genomi sequenziati (oltre 100.000) sia per le ricadute sia in ambito clinico per il trattamento di alcune forme tumorali che per il trattamento delle malattie rare. Il progetto ha inoltre fornito i dati per alimentare attività di ricerca in collaborazione con le aziende farmaceutiche.

Lo HTVDA si inserisce pertanto in un quadro nazionale e internazionale con molte iniziative in corso e molte da avviare che si propongono lo studio del genoma quale elemento chiave per inaugurare un nuovo modello di medicina che tende a prevedere con largo anticipo la malattia e ad assistere i pazienti con cure

sempre più mirate su gruppi di malati se non al limite personalizzata sull'individuo. La costituzione del centro HTVDA si inserisce in una attività di ricerca già in corso presso l'Ospedale di Aosta, in cui è presente un laboratorio di medicina molecolare dove eseguono test di acidi nucleici e sequenze di DNA su varie forme tumorali quali:

- Tumore al colon retto
- Tumore al polmone
- Melanoma

Il centro HTVDA potrà rafforzare questa attività di medicina personalizzata mettendo a disposizione un laboratorio con attrezzature all'avanguardia in cui eseguire test molecolari più velocemente e su un maggior numero di forme tumorali e di pazienti oltre che essere esteso anche ad altre malattie, quelle neurodegenerative per esempio, per la generazione dei dati ad uso clinico, grazie alle competenze di bioinformatica del centro, da utilizzare in seguito per somministrare terapie personalizzate oltre che valutare il rischio di contrarre la malattia.

Inoltre, la possibilità di sequenziare il genoma renderà possibile lo studio della popolazione e identificarne la tipizzazione genomica per estrarre informazioni utili e identificare il rischio che si incorre nel contrarre particolari forme tumorali e attivare una serie di protocolli di medicina predittiva finalizzati ad assistere per tempo le persone con benefici anche per il sistema sanitario locale sia in termini di spesa che qualità delle cure. Lo HTVDA potrà rappresentare per i medici un centro con cui collaborare per sperimentazioni mediche di alto livello e pertanto rappresentare un ulteriore elemento per trattenere personale medico qualificato sul territorio.

Lo HTVDA si pone, poi, come centro in cui poter far confluire competenze locali in ambito di ricerca genomica esistenti presso il Museo di Scienze Naturali, che si occupa di sequenziamento del DNA di piante, animali e microrganismi, e presso l'Institut Agricole Régional, che svolge attività di ricerca in campo agricolo e forestale. La disponibilità delle attrezzature di laboratorio e la capacità di sequenziamento presenti nel centro potranno sostenere attività di ricerca anche in altri ambiti di ricerca non legati alla medicina. Inoltre lo HTVDA potrà stimolare anche l'aumento dell'offerta formativa locale mediante l'introduzione di corsi post laurea per creare in ambito locale alcune delle figure professionali quali bio-informatici ed esperti nel trasferimento tecnologico, che potranno trovare impiego nel centro.

La spesa prevista per lo HTVDA è di 14,84 Mil. di euro ripartita in 5 anni:

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
SPESE IN CONTO CAPITALE	1.326.086 €	- €	- €	- €	- €
SPESE DEL PERSONALE	807.200 €	1.320.800 €	1.320.800 €	1.320.800 €	1.320.800 €
SPESE DI ESERCIZIO	649.979 €	1.184.739 €	1.184.739 €	1.184.739 €	1.184.739 €
SPESE GENERALI	170.360 €	466.040 €	466.040 €	466.040 €	466.040 €
Totale	2.953.625 €	2.971.579 €	2.971.579 €	2.971.579 €	2.971.579 €

L'occupazione generata direttamente dal centro è di 35 unità a partire dal secondo anno.

Il centro rappresenta, pertanto, una opportunità per incrementare le competenze regionali in un settore quale quello medico e della genomica in particolare, che produrrà effetti positivi sul sistema sanitario locale in termini di cure di qualità e più efficaci, sulle attività di ricerca e sviluppo, inserendo il territorio in un network di centri di ricerca nazionali e internazionali, oltre che promuovere ed alimentare le attività imprenditoriali locali in un settore altamente innovativo.

La sostenibilità del centro negli anni futuri, quelli oltre il quinto anno, sarà garantita attraverso un insieme di risorse recate da azioni che, se realizzate, potranno contribuire ad assicurare la sostenibilità del centro:

1. produzione e cessione del *know-how*, sotto forma di brevetti generati dal centro e dati bioinformatici, alle aziende farmaceutiche;
2. condivisione delle competenze e strumentazioni del centro, con altri centri di ricerca e/o università italiane e straniere interessate a studiare il genoma di popolazione le quali potranno accedere alle tecnologie del centro;
3. avvio di imprese innovative locali e rafforzamento delle attività imprenditoriali locali trasferendo conoscenze affinché possano sviluppare prodotti innovativi. L'avvio di nuove imprese e il centro stesso avranno effetti positivi sulla fiscalità locale apportando gettito fiscale a favore della regione;
4. Attività di *fund rising* attraverso la partecipazione a progetti di ricerca nazionali ed internazionali.

11 BIBLIOGRAFIA

- [1]. Mario Plebani, Medicina personalizzata e laboratorio clinico: osare con cura, Biochimica Clinica, 2016, vol. 40, n.1.
- [2]. PerMed, Shaping Europe's Vision for personalised Medicine, June 2015.
- [3]. <http://www.ilsole24ore.com/art/impresa-e-territori/2017-03-21/human-technopole-via-entro-l-anno-i-primi-ricercatori-171846.shtml?uuid=AE2eOYq>
- [4]. Human Technopole Italia 2040, Part 1 Executive Summary, <https://htechnopole.it/en/>
- [5]. Human Technopole Italia 2040, Part 2 Technical Annex, <https://htechnopole.it/en/>
- [6]. Human Technopole Italia 2040, Part 3 Financial Plan, <https://htechnopole.it/en/>
- [7]. http://www.repubblica.it/salute/2015/12/15/news/il_genoma_in_italia_la_mappa_dei_principali centri_specializzati-129514152/
- [8]. <https://ec.europa.eu/research/health/index.cfm?pg=policy&policyname=personalised>
- [9]. Genomics England, The 100,000 Genomes Project Protocol, **January 2017**, <https://www.genomicsengland.co.uk/information-for-gmc-staff/cancer-programme/transforming-nhs-services/>
- [10]. <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>
- [11]. <http://www.thermofisher.com/it/en/home/life-science/sequencing/next-generation-sequencing/ion-torrent-next-generation-sequencing-workflow/ion-torrent-next-generation-sequencing-run-sequence/ion-proton-system-for-next-generation-sequencing.html>
- [12]. Avisean, Genomic Medicine France 2025, http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/genomic_medicine_france_2025.pdf
- [13]. Hokuto Asano, Government of Japan, Personalized and Precision Medicine in Japan, Asia Health Policy Program working paper #43, July 11, 2017
- [14]. http://la.repubblica.it/saluteseno/oltre_la_medicina/il-peso-del-cancro-nel-mondo-i-nuovi-dati/5705/#1
- [15]. I Numeri del Cancro in Italia, edizione 2017, www.pensiero.it
- [16]. Il Registro Tumori della Valle d'Aosta, dati 2007-2012.
- [17]. http://www.repubblica.it/salute/medicina/2017/09/21/news/giornata_mondiale_dell_alzheimer_in_italia_600_mila_malati_manca_ancora_una_cura-176091692/
- [18]. Revert, Le malattie neurodegenerative, http://revertonlus.org/wp-content/uploads/2016/04/Lemalattie_29.9.15.pdf
- [19]. Human Technopole Valle d'Aosta, documento interno
- [20]. Fondazione ISTUD, Implicazioni etiche, sociali, economiche e cliniche della diagnostica predittiva in Italia e all'estero, luglio 2012