



Direzione Scientifica
Direttore: **Silvano Bosari**
Tel. 02 5503 8337-8377

mail: direzionescientifica@policlinico.mi.it | pec: direzione.scientifica@pec.policlinico.mi.it

1301/2017 – All. 7/3

Milano, 26 Aprile 2018

RACCOMANDATA A.R. 1

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Reg: OSMAMZ

Id: 6133422



Protocollo n. 0006561 U del 26/04/2018

Spett.le

**MINISTERO DELL'ISTRUZIONE, DELL'UNIVERSITA'
E DELLA RICERCA**

Direzione Generale per il Coordinamento, la
Promozione e la Valorizzazione della Ricerca –
Ufficio V

Via M. Carcani 61
00153 ROMA RM

Oggetto: Rendicontazione 5 x 1000 anno 2015

Spett.le Ufficio V,

in relazione all'importo 5 x 1000 anno 2015 introitato da questa Fondazione in data 15.09.2017 (€ 37.741,46) ed ai sensi della Legge 12/11/2011 n. 183, in allegato si trasmette:

- **All. A** relativo al progetto attivato, "INDUZIONE DI IMMUNOTOLLERANZA SPECIFICA ATTRAVERSO CELLULE T REGOLATORIE INDOTTE DA NANO MATERIALI: STUDIO IN VITRO ED IN VIVO E TRASLAZIONE VERSO UNO STUDIO CLINICO IN PAZIENTI IPERSENSIBILIZZATI TRAPIANTATI DI RENE DA DONATORE VIVENTE" - Responsabile Scientifico: Prof. Piergiorgio Messa;
- **Determinazione n. 767 del 19.4.2018**, con la quale la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico incarica formalmente il Prof. Piergiorgio Messa della responsabilità del progetto di cui trattasi.

Cordiali saluti.

IL DIRETTORE SCIENTIFICO
(Prof. Silvano Bosari)

All.: c.s.

Procedimento presso: Direzione Scientifica
Responsabile del procedimento: Silvano Bosari
Pratico trattato da: Silvia Panico



L'attestazione di copia conforme è allegata al presente documento



Determinazione del Direttore Generale n. **0767** del **19 APR. 2018** Atti n. 1301/2017 - All. 7/2 Pag. 1

avente come oggetto: "5 x 1000 ANNO 2015 - MIUR: ACCETTAZIONE E ATTRIBUZIONE DEL FINANZIAMENTO DI € 37.741,46 PER LO SVOLGIMENTO DEL PROGETTO DI RICERCA DAL TITOLO: "INDUZIONE DI IMMUNOTOLLERANZA SPECIFICA ATTRAVERSO CELLULE T REGOLATORIE INDOTTE DA NANO MATERIALI: STUDIO IN VITRO ED IN VIVO E TRASLAZIONE VERSO UNO STUDIO CLINICO IN PAZIENTI IPERSENSIBILIZZATI TRAPIANTATI DI RENE DA DONATORE VIVENTE" - RESPONSABILE SCIENTIFICO: PROF. PIERGIORGIO MESSA".

ATTESTAZIONE REGOLARITA' ISTRUTTORIA E LEGITTIMITA' DEL PROVVEDIMENTO

1. Breve esposizione del contenuto della determinazione

Accettazione e attribuzione del finanziamento 5 x 1000 anno 2015 MIUR per l'esecuzione di un progetto di ricerca affidato alla responsabilità scientifica del Prof. Piergiorgio Messa.

2. Estremi relativi ai principali documenti e/o normative citate

- Ordinato di incasso 15.09.2017

- Progetto di ricerca sul tema: "Induzione di immunotolleranza specifica attraverso cellule T regolatorie indotte da nano materiali: studio in vitro ed in vivo e traslazione verso uno studio clinico in pazienti ipersensibilizzati trapiantati di rene da donatore vivente"

3. Attestazione contabile

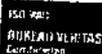
La presente determina non comporta oneri.

Pratica gestita da Silvia Panico

Milano, 13 Aprile 2018

Responsabile del procedimento

IL DIRETTORE SCIENTIFICO
Prof. Silvano Bosari



L'attestazione di copia conforme è allegata al presente documento



Determinazione del Direttore Generale **0767** del **19 APR. 2018**

Pag. 2

Atti n. 1301/2017 - All. 7/2

ATTESTAZIONE COPERTURA ECONOMICA/PATRIMONIALE

Il costo complessivo di € 0,00 sarà imputato nel BPE così come segue:

BILANCIO	N. CONTO E DESCRIZIONE	N. IMPEGNO	PROGETTO	IMPORTO 2018	IMPORTO 2019	IMPORTO 2020	TOTALI
SAN							
Totale							
RIC							
	I COSTI SONO INDEBITAMENTE COPERTI DAL						
	CONTRIBUTO SA 1000 ANNO 2015						
Totale							
TOTALE							

Milano, _____

Il Direttore della UOC Economico-Finanziaria

(Dott. Roberto Alberti)



L'attestazione di copia conforme è allegata al presente documento



Determinazione del Direttore Generale n. **0767** del **9 APR 2018**, Atti n. 1301/2017 - All. 7/2

Pag. 3

OGGETTO: "5 x 1000 ANNO 2015 - MIUR: ACCETTAZIONE E ATTRIBUZIONE DEL FINANZIAMENTO DI € 37.741,46 PER LO SVOLGIMENTO DEL PROGETTO DI RICERCA DAL TITOLO: "INDUZIONE DI IMMUNOTOLLERANZA SPECIFICA ATTRAVERSO CELLULE T REGOLATORIE INDOTTE DA NANO MATERIALI: STUDIO IN VITRO ED IN VIVO E TRASLAZIONE VERSO UNO STUDIO CLINICO IN PAZIENTI IPERSENSIBILIZZATI TRAPIANTATI DI RENE DA DONATORE VIVENTE" - RESPONSABILE SCIENTIFICO: PROF. PIERGIORGIO MESSA".

IL DIRETTORE GENERALE

su proposta del DIRETTORE SCIENTIFICO

PREMESSO che gli Enti della ricerca scientifica, attraverso il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca Scientifica (MIUR), sono destinatari di quote annuali del "5x1000" per il finanziamento ed il sostegno all'attività di ricerca propria dei singoli istituti;

RILEVATO che in data 15.09.2017 la Fondazione ha introitato l'importo di € 37.741,46 pari al finanziamento 5 x 1000 MIUR devoluto alla Fondazione per anno l'anno 2015 e che il Direttore Scientifico, Prof. Silvano Bosari ha inteso attribuire tale finanziamento alla U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianti di Rene, per lo svolgimento del progetto di ricerca dal titolo: "INDUZIONE DI IMMUNOTOLLERANZA SPECIFICA ATTRAVERSO CELLULE T REGOLATORIE INDOTTE DA NANO MATERIALI: STUDIO IN VITRO ED IN VIVO E TRASLAZIONE VERSO UNO STUDIO CLINICO IN PAZIENTI IPERSENSIBILIZZATI TRAPIANTATI DI RENE DA DONATORE VIVENTE", individuando, quale Responsabile Scientifico, il Prof. Piergiorgio Messa (all. 7/1 presenti atti);

DATO ATTO che il suddetto progetto, della durata di 18 mesi, avrà inizio il giorno **01.05.2018** e terminerà in data **31.10.2019**;

CONSIDERATO che, in base alla suddivisione dei costi indicata dal prof. Piergiorgio Messa nella scheda finanziaria, l'importo di € 37.741,46 risulta così ripartito:

VOCI DI SPESA	IMPORTO
1. Personale/spese di funzionamento	€ 18.200,00
2. Apparecchiature (in leasing)	€ 0,00
3. Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 16.741,46
4. Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni)	€ 2.800,00
5. Elaborazione dati	€ 0,00
6. Spese Amministrative	€ 0,00
7. Altro (spese di pubblicazione)	€ 0,00
TOTALE	€ 37.741,46

19



L'attestazione di copia conforme è allegata al presente documento



0767

Determinazione del Direttore Generale n.

del 19 APR. 2018

Atti n. 1301/2017 - All. 7/2

Pag. 4

VISTA l'attestazione di regolarità istruttoria e di legittimità del provvedimento;

VISTA l'attestazione di copertura economica/patrimoniale;

DATO ATTO che le predette attestazioni costituiscono parte integrante del presente atto;

DATO ATTO che il Responsabile del procedimento è il Direttore Scientifico;

ACQUISITI i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario, Direttore Scientifico;

DETERMINA

Per tutti i motivi in premessa indicati:

- di formalizzare la proposta del Direttore Scientifico di attribuire il finanziamento complessivo 5 x 1000 anno 2015 - MIUR, pari ad € 37.741,46, per lo svolgimento del progetto di ricerca dal titolo: **"INDUZIONE DI IMMUNOTOLLERANZA SPECIFICA ATTRAVERSO CELLULE T REGOLATORIE INDOTTE DA NANO MATERIALI: STUDIO IN VITRO ED IN VIVO E TRASLAZIONE VERSO UNO STUDIO CLINICO IN PAZIENTI IPERSENSIBILIZZATI TRAPIANTATI DI RENE DA DONATORE VIVENTE"**, di cui è Responsabile Scientifico il Prof. Piergiorgio Messa;
- di dare atto che il suddetto progetto, della durata di 18 mesi, avrà decorrenza il giorno **01.05.2018** e terminerà il **31.10.2019**;
- che il contributo di cui all'oggetto, ammontante ad **€ 37.741,46.=** è stato registrato nel BPE al conto economico 770310;
- che i costi del progetto saranno di volta in volta registrati ai relativi conti economici in base alla natura delle spese sostenute nell'anno di effettiva fruizione;
- di dare atto che le attestazioni richiamate in premessa formano parte integrante del presente atto;
- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul sito della Fondazione, all'Albo Pretorio - on line, dando atto che lo stesso è immediatamente esecutivo, ai sensi dell'art. 17, comma 6, della L.R. Lombardia n. 23/2015, con l'osservanza della vigente normativa in materia di protezione dei dati personali (D. Lgs. 30/6/2003 n. 196).

L'attestazione di copia conforme è allegata al presente documento



193 999
BUREAU VERITAS
Certification





Determinazione del Direttore Generale n. **076** del **19 APR, 2018**, Atti n. 1301/2017 - All. 7/2 Pag. 5

IL DIRETTORE SCIENTIFICO
(Prof. Silvano Bosari)

IL DIRETTORE GENERALE
(Dott.ssa Simona Sivoldi)

IL DIRETTORE SANITARIO
(Dr.ssa Laura Chiappa)

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott. Fabio Agro)

REGISTRATA NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI
IN DATA 19 APR 2018 AL N. 076

UOS/UOSD/UOC proponente	DIREZIONE SCIENTIFICA	
Responsabile del procedimento:	Silvano Bosari	
Pratica gestita da	Silvia Panico	



L'attestazione di copia conforme è allegata al presente documento

1301/2017 - AU. 71

Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2015
Enti della Ricerca Scientifica

Ente: FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
Codice fiscale: 04724150968
Indirizzo sede legale: Via Francesco Sforza 28, 20122 MILANO
Referente: Prof. Piergiorgio Messa
piergiorgio.messa@policlinico.mi.it - tel. 02550354551

Attività

Titolo del progetto:

Induzione di immunotolleranza specifica attraverso cellule T regolatorie indotte da nano materiali: studio in vitro ed in vivo e traslazione verso uno studio clinico in pazienti ipersensibilizzati trapiantati di rene da donatore vivente

Background del progetto

Il trapianto renale è considerato attualmente la miglior terapia per l'insufficienza renale cronica (IRC) (Morris PJ. N Engl J Med. 2004) ma non disponibile per tutti i pazienti anche a causa di una non adeguata disponibilità di organi.

Il trapianto da vivente rappresenta per questi pazienti oltre alla migliore terapia sostitutiva, in termine qualitativi, anche un'opportunità per può superare la scarsa disponibilità di organi. A volte, alla sua realizzazione spesso si contrappongono difficoltà legate all'immunizzazione del ricevente nei confronti del potenziale donatore vivente, per la presenza di anticorpi specifici rivolti contro il donatore (*Donor specific antigen- DSA*). Questa condizione è spesso preclusiva al trapianto e comunque rappresenta un fattore di rischio molto elevato per lo sviluppo di rigetto anticorpo mediato, una delle principali cause per la perdita precoce del trapianto. Per questo motivo la presenza di DSA nel ricevente è spesso indicata come una controindicazione maggiore all'esecuzione di un trapianto da donatore vivente.

Recenti acquisizioni, sperimentate prevalentemente in malattie renali autoimmuni, hanno mostrato la possibilità di ottenere una immunomodulazione mediante l'utilizzo di linfociti T regolatori

L'attestazione di copia conforme è allegata al presente documento

CD4+25+FoxP3+ (TREG) e Tr1. L'infusione di Treg è ad oggi sperimentata in diversi trial clinici nella Graft versus Host Disease (GvHD) (Trzonkowski, P et al. Clin Immunol 2009; Di Ianni et al. Blood 2011; Brunstein et al. Blood 2011) ed in alcune patologie autoimmuni come il diabete di tipo 1 (Marek-Trzonkowska N Clin Immunol. 2014). Nel trapianto d'organo solido, sono in corso due trials clinici europei per testare gli effetti dell'infusione di varie popolazioni regolatorie, compresi i Treg espansi, in pazienti sottoposti a trapianto di rene e fegato (One STUDY e THRILL study).

In particolare, sarebbe estremamente vantaggioso utilizzare TREG specifici diretti contro DSA per poter indurre una tolleranza e quindi eliminare il rischio di perdita dell'organo trapiantato per rigetto. Per ottenere un dosaggio adeguato alla scala clinica, è inoltre necessario espandere ex-vivo queste cellule. L'espansione di queste cellule, ottenuta specificatamente attraverso l'utilizzo di nano materiali, si è rivelata particolarmente efficace e sicura.

Obiettivi principali del progetto

- 1) Espansione in vitro di cellule T regolatrici dirette verso DSA.
- 2) Successiva espansione ed utilizzo in vivo delle TREG ottenute in modelli animali adeguati.

In particolare, lo studio è indirizzato a rendere possibili trapianti da donatore vivente che oggi non vengono effettuati a causa di iperimmunizzazione del paziente ricevente. e ad ottenere una modulazione della risposta anti DSA in pazienti che abbiano sviluppato anticorpi durante il trapianto.

Materiali e metodi

Fase I: Nelle fasi preliminari dello studio, si valterebbe l'efficacia della nanoparticelle nel presentare l'antigene specifico (identificato) e l'effetto della presentazione dell'antigene sull'espansione delle popolazioni linfocitarie T regolatorie umane e murine (per permettere anche la fase sperimentale sull'animale).

Fase II: In base ai risultati della fase I, i TREG saranno isolati presso la Cell Factory della Fondazione da leucoferesi mediante metodica immunomagnetica con sistema CliniMACS System, Miltenyi Biotec GmbH (deplezione dei linfociti CD8 e successivo arricchimento dei linfociti CD4+ CD25+). L'espansione dei Treg sarà effettuata secondo procedure GMP utilizzando il sistema di biglie costituito dal biomateriale e dall'antigene identificato nella fase I. Come controllo, si utilizzerà il sistema *clinical grade MACS® GMP ExpAct Treg Kit* (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany), secondo la metodica già messa a punto dalla Cell Factory. I TREG selezionati saranno espansi in sacche (GMP Cell Expansion Bag) contenenti il terreno GMP (TexMACS™ GMP Medium; entrambi Miltenyi Biotec) con e senza rapamicina (100 nM) e

con interleuchina 2 (1000 UI/mL) per un periodo di 3 settimane. Frazioni di linfociti T DSA specifici e TREG aspecifici espansi saranno criopreservate in azoto liquido secondo metodiche standard

Fase III: una volta valutata l'efficacia delle metodologie di espansione selettiva, nelle fasi successive dello studio si potrà valutare l'effetto della somministrazione di tali cellule in vivo in adeguati modelli animali. In primis, verrà valutato l'effetto delle infusioni di cellule T linfocitarie espanse con nanoparticelle (da umano e da topo) nel topo sano. Questa fase è finalizzata alla definizione della cinetica e della farmacodinamica attraverso lo studio di marcatori specifici. In base ai risultati di questo studio, sarà possibile disegnare uno studio clinico per l'utilizzo di TREG DSA specifici nell'uomo.

BIBLIOGRAFIA

- Brunstein CG, Miller JS, Cao Q et al. *Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics.* Blood 2011; 117(3): 1061-70
- Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A et al. *Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation.* Blood 2011; 117(14): 3921-8
- Hannon M, Lechanteur C, Lucas S et al. *Infusion of clinical-grade enriched regulatory T cells delays experimental xenogeneic graft-versus-host disease.* Transfusion. 2014; 54(2): 353-63
- Marek-Trzonkowska N. *Therapy of type 1 diabetes with CD4(+)CD25(high)CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets - results of one year follow-up.* Clin Immunol. 2014; Jul;153(1):23-30.
- Morris PJ. *Transplantation—a medical miracle of the 20th century.* N Engl J Med. 2004;351:2678–2680
- Sayegh MH, et al. *Transplantation 50 years later - progress, challenges, and promises.* N Engl J Med 2004; 351: 2761
- Trzonkowski, P et al. *First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human ex vivo expanded CD4+CD25+CD127- T regulatory cells.* Clin Immunol 2009; 133: 22-26
- Sagoo P, Ali N, Garg G, Nestle FO, Lechler RI, Lombardi G. *Human Regulatory T Cells with Alloantigen Specificity Are More Potent Inhibitors of Alloimmune Skin Graft Damage than Polyclonal Regulatory T Cells Pervinder Sagoo.* Sci Transl Med. 2011; May 18;3(83):83ra42.

Data di inizio progetto: 01/05/2018
Data di fine progetto: 31/10/2019

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 26.000,00	18.200,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, ecc.)	€ 70.000,00	€ 16.741,46

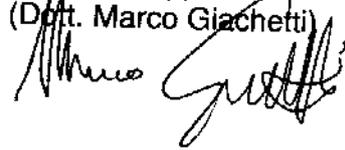
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni ecc.)	4.000,00	€ 2.800,00
Elaborazione dati		
Spese amministrative		
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 100.000,00	€ 37.741,46

Milano,

Il Responsabile Scientifico
(Prof. Piergiorgio Messa)

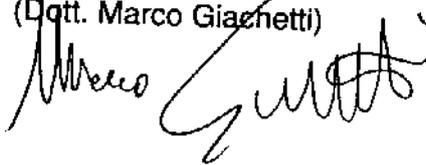


Il Legale Rappresentante
(Dott. Marco Giachetti)



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
(Dott. Marco Giachetti)



Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca

Descrizione dell'AOO: D.G. per la ricerca

Ai sensi dell'articolo 22 del c.d. Codice dell'Amministrazione digitale (D.lgs. n.82/2005 e s.m.i.), si attesta che il presente documento è copia informatica di documento originale analogico di 10 pagine, tenuto presso l'AOO AOODGRIC