

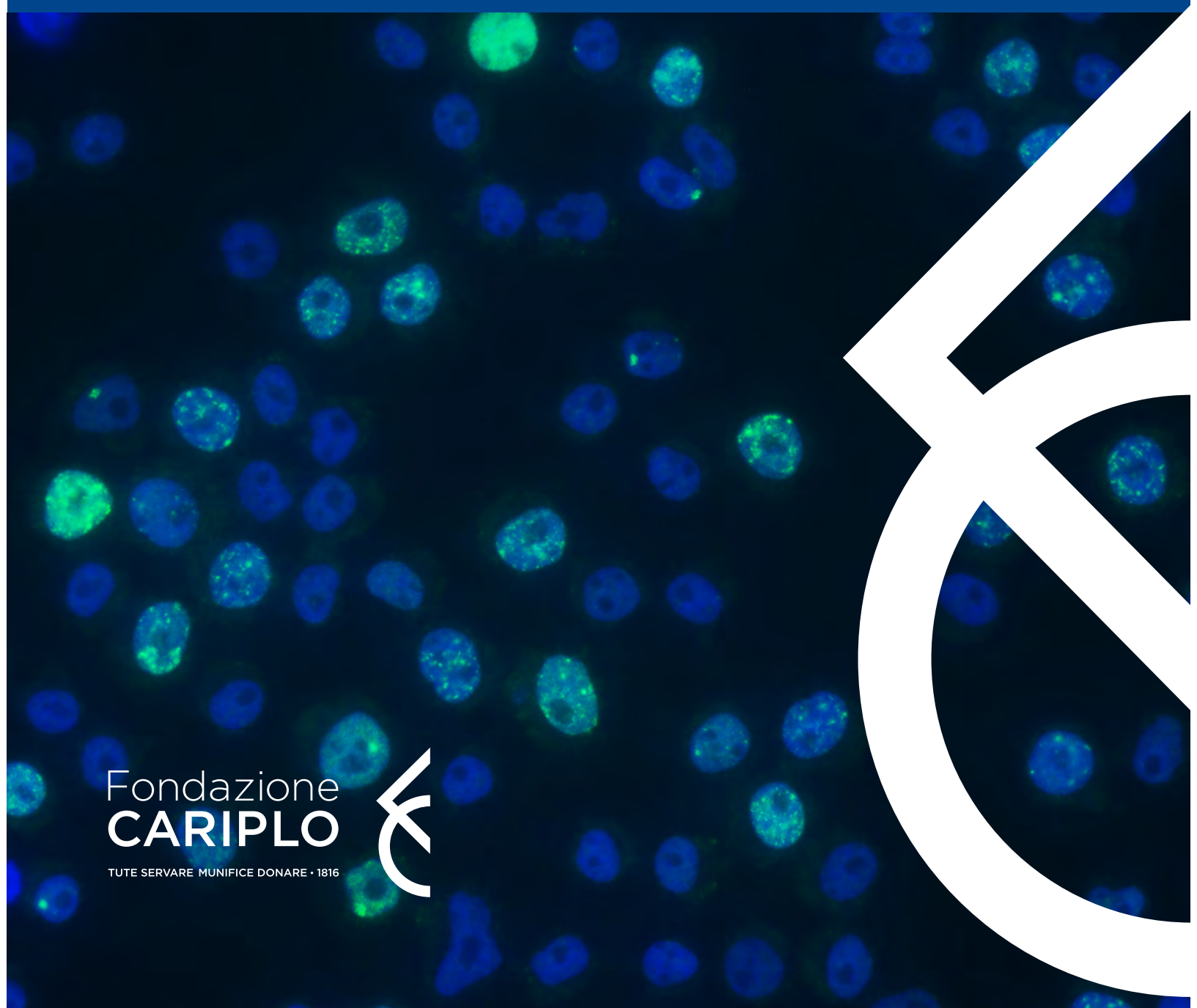
**RICERCA SCIENTIFICA
IN AMBITO BIOMEDICO**
Progetti e risultati del
Bando 2001-2013

QUADERNI DELL'OSSERVATORIO ■ VALUTAZIONE

33

Fondazione
CARIPLO

TUTE SERVARE MUNIFICE DONARE • 1816



RICERCA SCIENTIFICA IN AMBITO BIOMEDICO Progetti e risultati del Bando 2001-2013

Di
Paolo Canino, Silvia Pigozzi

Collana "Quaderni dell'Osservatorio" n. 33 ■ Anno 2019

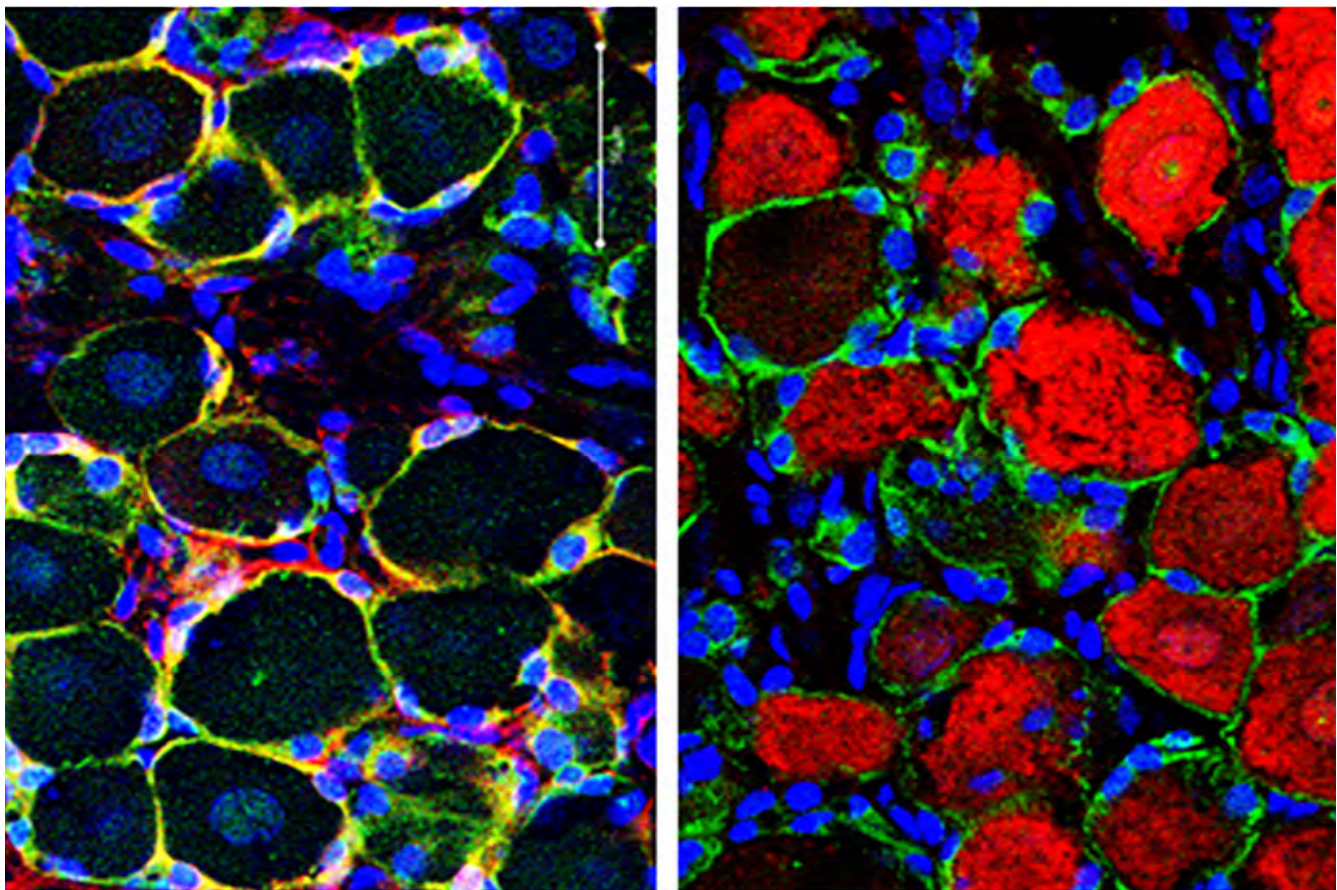
In copertina: Cellule derivate dal tumore del sangue mieloma multiplo in cui il DNA è danneggiato e spezzato durante la crescita tumorale. I segnali luminosi visibili nel nucleo cellulare identificano i siti di danno al DNA – Immagine di Cottini F., Gritti I., Tonon G. (rif. Box 4)

Fondazione Cariplo

Via Daniele Manin 23 ■ 20121 Milano ■ www.fondazionecariplo.it

Fondazione
CARIPLO 

INDICE

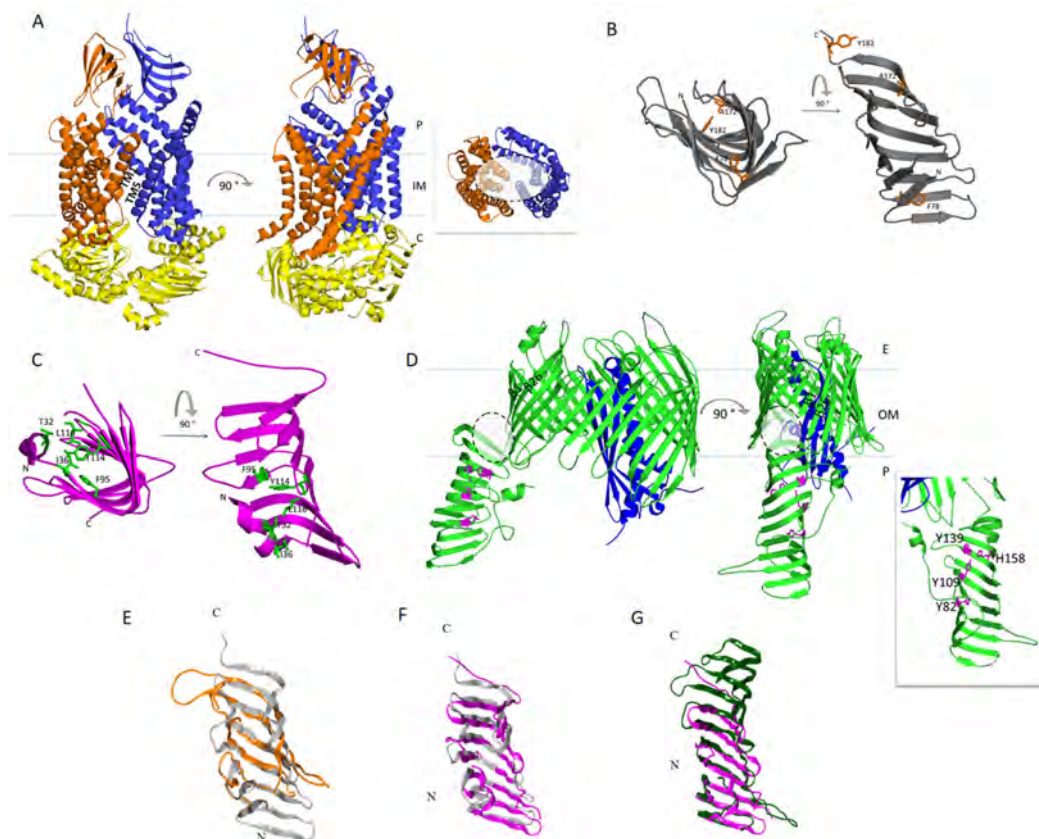


Sezioni di ganglio trigemino di ratto osservate al microscopio confocale: in verde il recettore purinergico identificato nel progetto coordinato dalla Prof. Abbracchio, localizzato nelle cellule non neuronali – Immagine adattata da Magni *et al.*, GLIA 2015 (rif box 5)

ABSTRACT	5
EXECUTIVE SUMMARY	7
1. ORIGINE, ANDAMENTO E GESTIONE DEL BANDO	9
1.1 Genesi e motivazioni	9
1.2 Evoluzione del Bando	10
1.3 Selezione dei progetti	14

2.	I RISULTATI DEI PROGETTI FINANZIATI	17
2.1	Quadro di sintesi	17
2.2	Caratteristiche dei progetti analizzati	18
2.3	Realizzazione dei progetti	26
3.	LA RILEVANZA SCIENTIFICA DELLE PUBBLICAZIONI	43
3.1	Impostazione metodologica	43
3.2	Il quadro generale	44
3.3	Rilevanza settoriale	52
3.4	Rilevanza delle collaborazioni realizzate	56
3.5	Rilevanza delle pubblicazioni “citanti”	58
	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	63

ABSTRACT



Rappresentazione tridimensionale delle strutture cristallografiche delle proteine costituenti il complesso multiproteico deputato al trasporto del lipopolisaccaride alla membrana esterna dei batteri Gram-negativi (rif. Sperandeo P. *et al.*, JBC, 2017) – Immagine di Martorana A. (rif. Box 8)

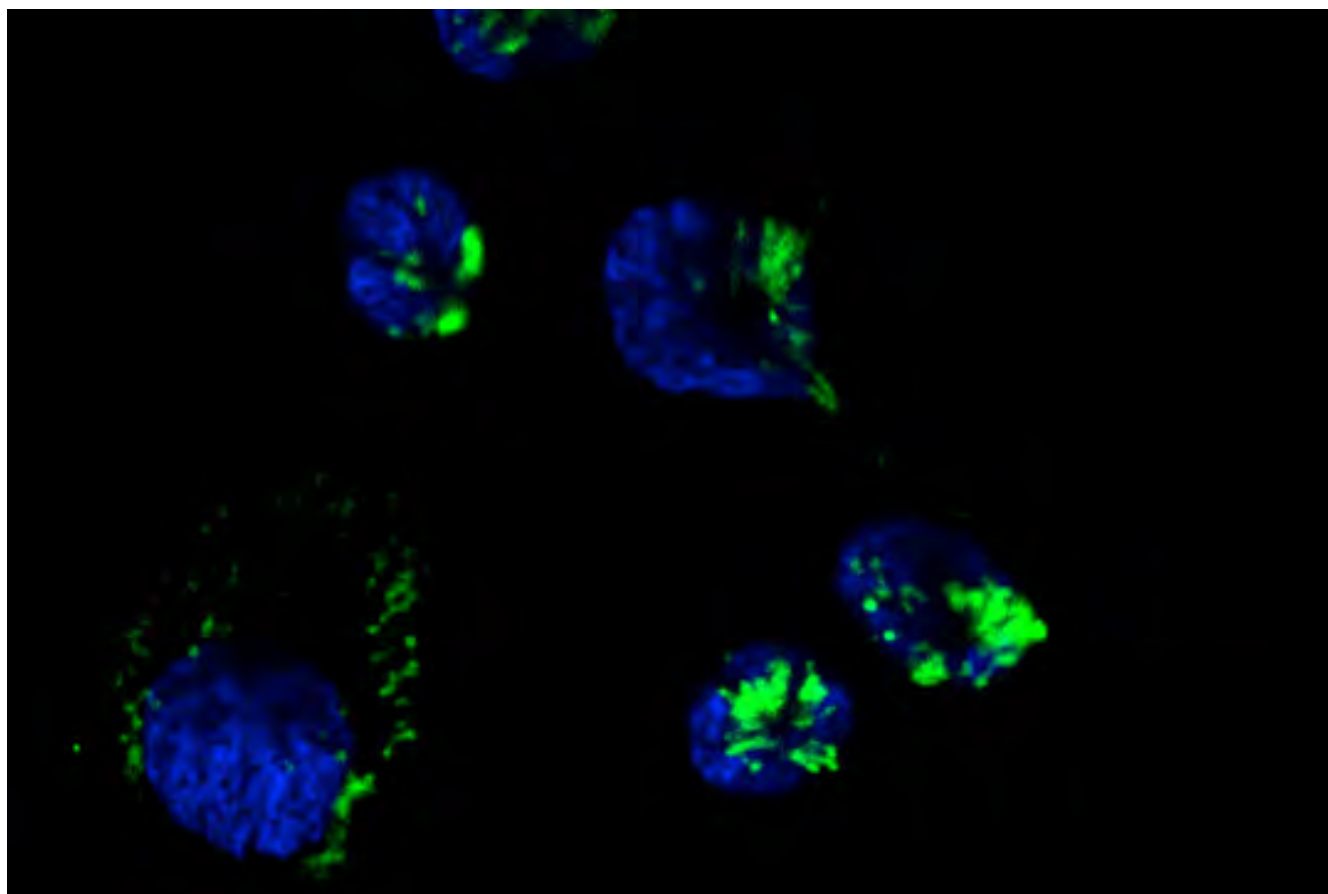
Dal 2001 al 2013 l'Area Ricerca scientifica e trasferimento tecnologico di Fondazione Cariplo ha promosso un Bando dedicato alla ricerca in campo biomedico, sostenendo complessivamente 432 progetti con oltre €100 milioni. Questo Quaderno analizza i risultati delle ricerche finanziate, con l'obiettivo di descriverne le ricadute in termini di pubblicazioni scientifiche, brevetti, formazione di giovani ricercatori e promozione delle carriere scientifiche, raccolta di ulteriori

finanziamenti e diffusione della conoscenza. L'analisi si basa sui dati prodotti dal progetto Ren.de.re, promosso dalla Fondazione per rilevare sistematicamente informazioni sulle attività svolte e sui risultati prodotti dai progetti. Tali informazioni sono state approfondite mediante l'analisi bibliometrica delle pubblicazioni scientifiche prodotte. Le elaborazioni quantitative sono state integrate con riscontri qualitativi che hanno permesso di approfondire alcuni casi particolarmente

significativi rispetto agli obiettivi del Bando. Questo lavoro si inserisce nel processo di monitoraggio e valutazione delle attività della Fondazione, volto a informare gli stakeholder sulle iniziative intraprese, oltre che a riflettere criticamente sui programmi avviati in

un'ottica di miglioramento interno. Ai ricercatori che hanno realizzato i progetti analizzati va un sentito ringraziamento per i risultati conseguiti e per la collaborazione prestata alla realizzazione di questo studio.

EXECUTIVE SUMMARY



Cellule T del sistema immunitario umano differenziate ad effettori anti-tumorali in cui il DNA, in blu, e i mitocondri, in verde, sono identificati dopo marcatura con sonde fluorescenti mediante microscopia confocale – Immagine di Zanon V. e Lugli E. (rif. Box 11)

Il lavoro di analisi presentato in questo Quaderno è organizzato in tre capitoli. Nel primo sono spiegate le ragioni che hanno portato la Fondazione Cariplo a individuare la ricerca biomedica quale ambito strategico di intervento e sono descritti l'andamento, le modalità di gestione e selezione del Bando e il loro progressivo affinamento. Nel secondo capitolo sono illustrati alcuni dati descrittivi volti a dare conto degli esiti scientifici e organizzativi (inserimento di nuove

figure professionali, supporto ai percorsi di carriera, ulteriori finanziamenti raccolti) dei progetti finanziati, tenendo conto del ruolo che il contributo della Fondazione ha avuto per la realizzabilità del progetto stesso. Il terzo capitolo approfondisce, infine, la rilevanza delle pubblicazioni scientifiche prodotte dai lavori di ricerca finanziati, analizzandone l'impatto (in termini di circolazione dei risultati) presso la comunità scientifica di riferimento e comparando i risultati con alcuni

importanti riferimenti internazionali. Per svolgere tale analisi sono stati presi a riferimento sia le maggiori istituzioni di ricerca sia i più importanti enti finanziatori attivi nei settori principali del Bando.

I risultati analizzati sono riferiti a 290 progetti finanziati fra il 2001 e il 2013 per un valore complessivo di circa €70 milioni di contributi erogati. Lo svolgimento di tali progetti ha generato complessivamente 1.742 documenti pubblicati su riviste scientifiche *peer reviewed* e 1.438 presentazioni a congressi scientifici. In 341 casi, i risultati raggiunti dai progetti sono stati divulgati anche a un pubblico più ampio mediante interviste o articoli apparsi su vari mezzi di comunicazione. In 26 casi, al progetto sono seguiti uno o più procedimenti di brevettazione dei risultati (per un totale di 30).

La realizzazione dei progetti ha coinvolto complessivamente 570 enti *partner* e consentito l'inserimento di circa 560 ricercatori (equivalenti a tempo pieno). A fronte dei €70 milioni di contributi erogati della Fondazione, le organizzazioni beneficiarie sono riuscite a raccogliere ulteriori 240 nuovi finanziamenti per un valore complessivo di circa €63 milioni.

L'approfondimento sulla rilevanza delle pubblicazioni scientifiche si concentra sui 1.532 documenti apparsi su riviste indicizzate nel *database* Web of Science. Tali documenti sono stati citati circa 74.200 volte, con una media di circa 48 citazioni per documento; 120 documenti sono stati citati almeno 120 volte (indice h). I documenti che riportano citazioni delle pubblicazioni analizzate sono circa 57.700: ciascuno di essi ha dunque citato, in media, 1,3 pubblicazioni. A loro volta, tali documenti sono stati citati quasi 1,5 milioni di volte (in media, circa 26 citazioni per documento).

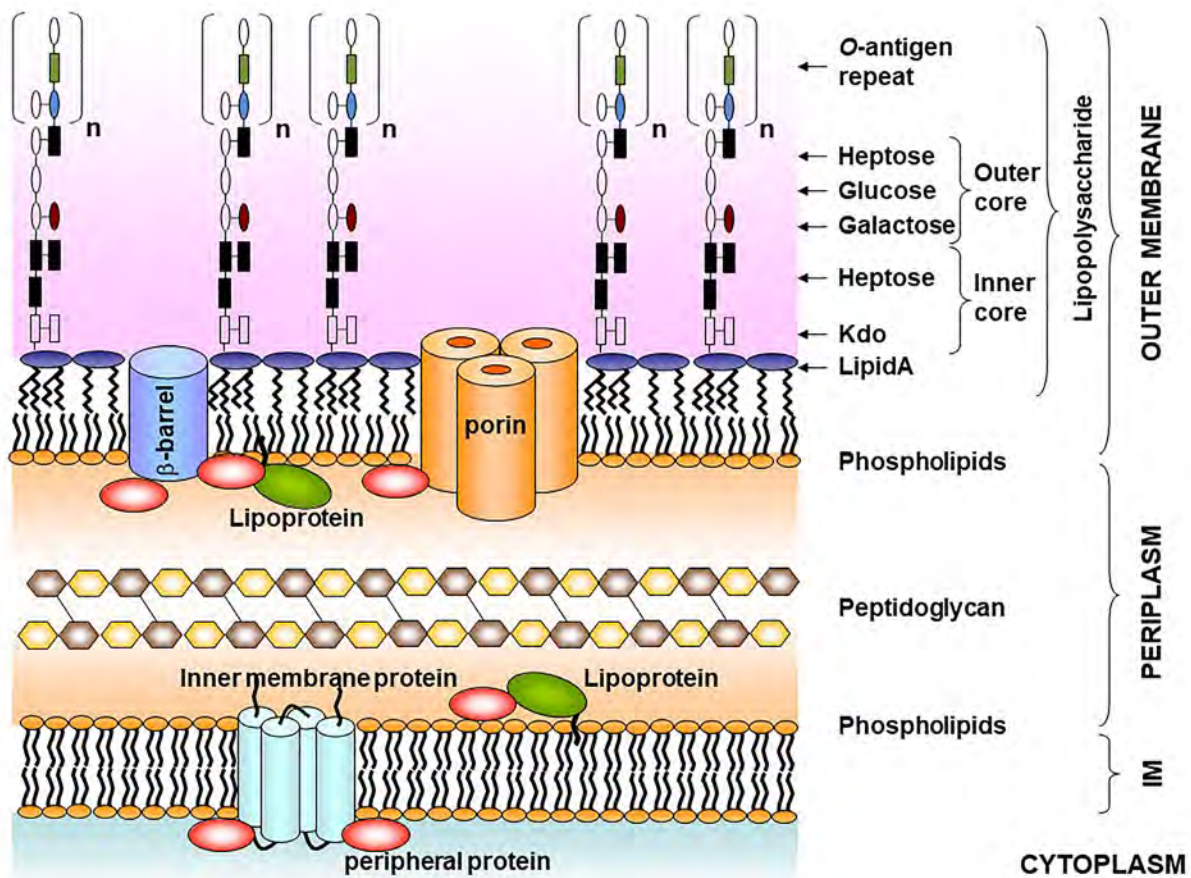
Ogni articolo realizzato nell'ambito dei progetti di ricerca finanziati dalla Fondazione è stato firmato, in media, da 9 ricercatori appartenenti a 5 istituzioni diverse localizzate, sempre in media, in due paesi. Se

si confrontano poi le citazioni effettive delle singole pubblicazioni con alcune stime riferite agli insiemi dei documenti pubblicati negli stessi anni e sulle stesse riviste, risulta che gli articoli prodotti dalle ricerche finanziate dalla Fondazione sono mediamente più citati, con un rapporto di 1,2 a 1. Un analogo confronto, svolto a parità di settore, produce invece un rapporto di 2 a 1. Considerando i dati raggruppati per anno di finanziamento del progetto da cui è scaturita la pubblicazione si riscontra, infine, un'evoluzione positiva nel corso degli anni, soprattutto nel caso del secondo indicatore. La lista delle riviste scientifiche in cui sono stati pubblicati i risultati delle ricerche finanziate dalla Fondazione include alcuni dei nomi più prestigiosi a livello mondiale.

I risultati più rilevanti sono stati raggiunti nell'ambito dell'ematologia e della biochimica e biologia molecolare: il primo, infatti, registra il numero più elevato di citazioni (circa 14.100), nel secondo è invece, concentrato il maggior numero di documenti (321). Fra gli altri settori, risultano particolarmente positivi i risultati delle pubblicazioni nel campo della ricerca medica sperimentale e degli studi sulle malattie del sistema vascolare periferico. Considerando solo i 5 macro-settori più rilevanti (per numero di documenti e di citazioni) e confrontando i relativi dati medi con i valori medi registrati per documenti dello stesso tipo e dello stesso anno di pubblicazione, risulta che il sottoinsieme di pubblicazioni analizzate riceve un numero di citazioni in linea con (o superiori a) i valori registrati, in ciascun settore, dai 5 *top performer* e dai 5 principali enti finanziatori al mondo.

Fra le circa 1.400 istituzioni coinvolte con i propri ricercatori nella realizzazione dei progetti di ricerca analizzati, 31 appartengono all'insieme delle 20 istituzioni più importanti (quelle che i cui lavori sono più citati) nel proprio settore. Sono invece 258 (circa il 19% del totale) i documenti prodotti in collaborazione con almeno uno di tali centri di eccellenza.

1. ORIGINE, ANDAMENTO E GESTIONE DEL BANDO



Rappresentazione grafica della struttura dell'involucro cellulare dei batteri Gram-negativi (rif. Sperandeo P. *et al.* BBA, 2009) – Immagine di Sperandeo P. (rif. Box 8)

1.1 Genesi e motivazioni

A partire dal 2001 la Fondazione Cariplo ha scelto di assegnare i fondi destinati alla ricerca scientifica attraverso bandi pubblici, definendo *ex ante* obiettivi e caratteristiche dei progetti da sostenere. Tale modalità è coerente con l'evoluzione degli strumenti erogativi verso una filantropia moderna basata su una pianificazione strategica composta da interventi focalizzati in specifiche aree della produzione scientifica

e un'analisi rigorosa dei risultati prodotti. Una scelta giustificata, da un lato, dalla limitata disponibilità di risorse e, dall'altro, dalla significativa concentrazione di potenziali beneficiari nel proprio territorio di riferimento¹. Quest'ultimo è infatti sede di 12 Università e

¹ Il territorio di riferimento della Fondazione Cariplo comprende le province della Lombardia e le province piemontesi di Novara e del Verbano-Cusio-Ossola. Per i bandi nell'ambito della Ricerca Scientifica, è richiesto che

9 Istituti del CNR in cui sono operativi gruppi di ricerca afferenti all'area biomedica, oltre che di 18 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico².

È in questo contesto che la Fondazione, nel lanciare il primo Bando dedicato alla ricerca scientifica, ha scelto di intervenire nell'ambito biomedico. In linea con la normativa che regola l'attività delle fondazioni di origine bancaria³, il Bando indirizzava le proprie risorse a sostegno di progetti di ricerca medica di base. Rimanevano quindi escluse sperimentazioni a esclusivo carattere clinico, che avrebbero richiesto una disponibilità di fondi significativamente maggiore e aperto a eventuali collaborazioni con soggetti non ammissibili al contributo, nel momento in cui la sperimentazione clinica di nuovi trattamenti avesse coinvolto l'industria farmaceutica. La scelta di intervenire a favore della ricerca di base si basava sulla natura collettiva dei benefici producibili: l'aumento del benessere per l'intera comunità nel medio-lungo periodo.

La Fondazione, quale soggetto privato e autonomo nelle proprie scelte strategiche, nonché libero da pressioni legate al ritorno dell'investimento, nell'esplicitare la propria attività filantropica ha scelto di intervenire nelle fasi precoci del processo di ricerca, perseguendo l'obiettivo generale di incrementare il bacino di conoscenze sui meccanismi alla base delle malattie umane e promuovere la validazione dei risultati prodotti in ambito preclinico, grazie al ricorso a modelli sperimentali biologici *in vivo* (modelli animali che ricapitolano le caratteristiche osservate in clinica) e *in vitro* (molecole purificate, colture cellulari, organi isolati), nonché modelli *in silico* (modelli sviluppati in ambito informatico). In altre parole, il Bando mirava principalmente alla produzione di un bacino di conoscenze che, attraverso le pubblicazioni scientifiche – principale risultato tra quelli prodotti nell'ambito

dei progetti finanziati – è messo a disposizione di tutta la comunità scientifica, che vi potrà attingere per produrre ricadute applicative sviluppando nuovi approcci preventivi e terapeutici. In questo modo la Fondazione ha offerto il proprio sostegno a un ampio spettro di ricerche di base caratterizzate da idee e approcci innovativi, anche ad alto rischio di insuccesso, ponendo le basi affinché altri ricercatori potessero intervenire con fonti di finanziamento addizionali e complementari, fino allo sviluppo di nuovi o più efficaci approcci preventivi, diagnostici e terapeutici. Nelle edizioni più recenti, il Bando sollecitava i beneficiari di contributo a pubblicare i risultati in riviste ad accesso aperto⁴, esplicitando l'obiettivo della Fondazione di promuovere la più ampia diffusione delle conoscenze prodotte.

Attraverso il Bando la Fondazione intendeva inoltre perseguire l'obiettivo di innalzare la produttività scientifica dei gruppi di ricerca attivi in ambito biomedico sul proprio territorio di riferimento e la loro competitività nel panorama scientifico internazionale, garantendo con continuità il canale di finanziamento nel corso degli anni.

1.2 Evoluzione del Bando

Il Bando *Ricerca scientifica in ambito biomedico* è stato lanciato per la prima volta nel 2001 ed è stato mantenuto attivo fino al 2013, consentendo la realizzazione di 432 progetti a fronte di contributi complessivamente pari a €100.298.349. Sebbene lo strumento erogativo, nel corso del tempo, abbia subito alcune revisioni per tenere conto dell'evoluzione del quadro degli enti beneficiari e delle pratiche di ricerca, l'organo di indirizzo della Fondazione ha confermato di anno in anno la scelta di sostenere attraverso il Bando la ricerca medica di base, attraverso il finanziamento di progetti condotti dai gruppi di ricerca delle organizzazioni operative nel proprio territorio di riferimento.

Ripercorrendo le 13 edizioni del Bando, si nota innanzitutto l'assenza di un interesse esclusivo per una o più patologie, in linea con l'intento della Fondazione

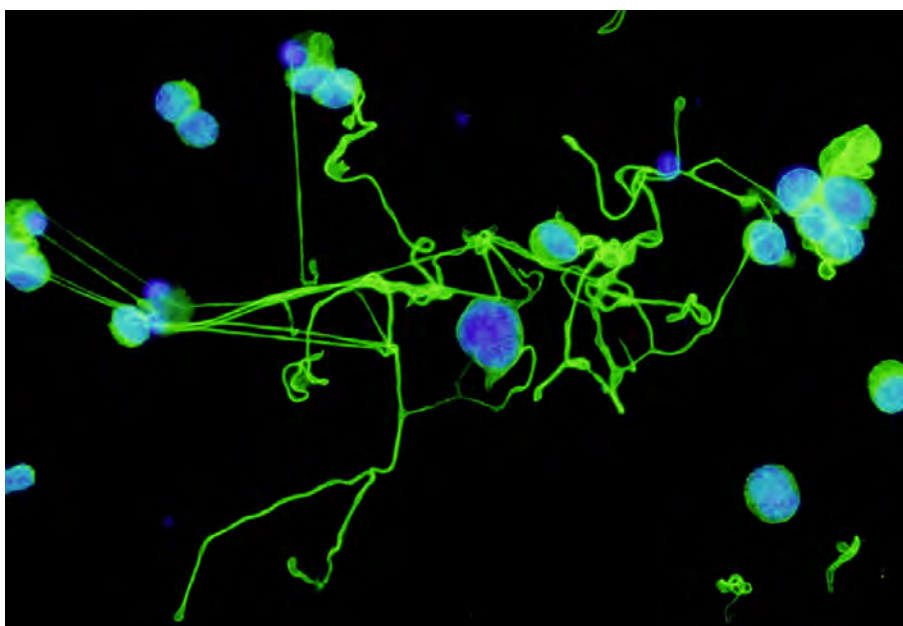
il proponente unico o il capofila di un partenariato di enti proponenti abbia sede operativa su questo territorio.

2 Gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) sono ospedali di eccellenza che perseguono finalità di ricerca, prevalentemente clinica e traslazionale, nel campo biomedico e in quello della organizzazione e gestione dei servizi sanitari ed effettuano prestazioni di ricovero e cura di alta specialità (art. 1 d.lgs. n. 288/2003).

3 L. 461/1998 e d.lgs. n. 153/1999.

4 Si rimanda alla *Policy della Fondazione in tema di Open Access*, pubblicata nel 2012 e disponibile sul sito internet della Fondazione Cariplo.

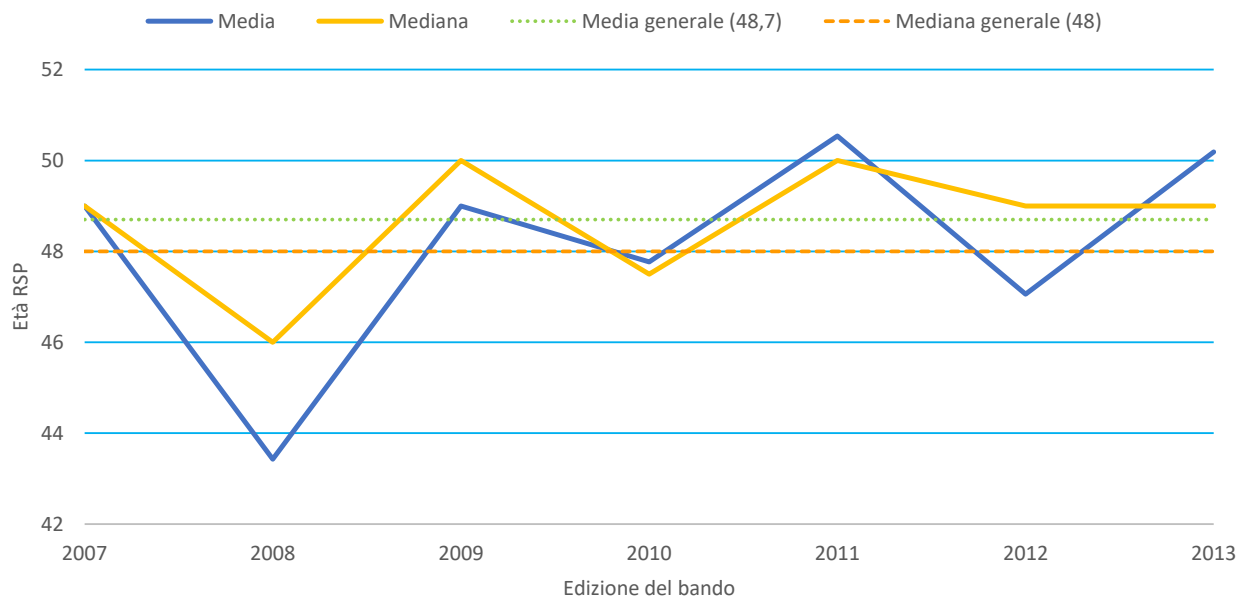
Megacariocita con estensione di propiastriane – Immagine di Balduini A. (rif. Box 1)



di sostenere i progetti più rilevanti e originali sul piano scientifico, a prescindere dal *target* interessato. Particolare attenzione è stata invece dedicata agli aspetti metodologici e all'originalità della ricerca proposta, coerentemente con l'obiettivo di far avanzare la conoscenza scientifica. In particolare, nelle prime edizioni del Bando (annualità dal 2001 al 2007) era richiesto che i progetti implementassero approcci di genomica e proteomica o si basassero sull'utilizzo di cellule staminali a fini di riparazione tissutale. Con l'edizione 2008 l'obiettivo del Bando è stato ulteriormente ampliato a ricomprendere lo studio delle basi molecolari delle patologie umane, favorendo l'adozione di approcci multidisciplinari e il coinvolgimento di tutte le competenze necessarie ad affrontare i temi complessi della ricerca biomedica. A questo fine, a partire dallo stesso anno, il Bando prevedeva che i progetti fossero presentati da cordate di almeno due enti di ricerca. Oltre a consentire l'integrazione delle rispettive competenze, la collaborazione tra diverse organizzazioni ha favorito la compartecipazione delle rispettive infrastrutture di ricerca, ottimizzando le risorse a disposizione per la realizzazione del progetto. In alcuni casi è stata premiata la collaborazione con centri di ricerca al di fuori del territorio di intervento

della Fondazione, anche stranieri, laddove fosse evidente il valore aggiunto rispetto alle competenze espresse dai gruppi capofila e l'opportunità di una maggiore visibilità, grazie all'accesso a reti di collaborazione nazionali e internazionali. Al contempo, veniva premiata la collaborazione dei ricercatori di base con i ricercatori clinici, affinché, data una patologia, i progetti di ricerca si concentrassero su obiettivi di rilevanza clinica e potessero accedere alle evidenze derivate dall'osservazione diretta dei pazienti. La Fondazione ha così inteso promuovere un ulteriore superamento delle barriere disciplinari per migliorare la conoscenza dei meccanismi patologici e favorire un più rapido trasferimento dei risultati prodotti in laboratorio alla pratica clinica.

Per le caratteristiche appena illustrate, il Bando si rivolgeva a ricercatori già affermati, che potessero vantare non solo un solido curriculum e una significativa produzione scientifica coerente con l'oggetto della ricerca proposta, ma anche una documentata capacità gestionale. Per la fattibilità del progetto era infatti necessario assicurare il coordinamento dei *partner* progettuali e la gestione della complessità derivante dal coinvolgimento di diverse discipline scientifiche, nell'ottica di favorire l'interazione delle

Figura 1.1 – Età media e mediana del Responsabile Scientifico del Progetto (RSP) per edizione di Bando*

Nota: * Dati disponibili solo per 117 progetti censiti a partire dal 2013

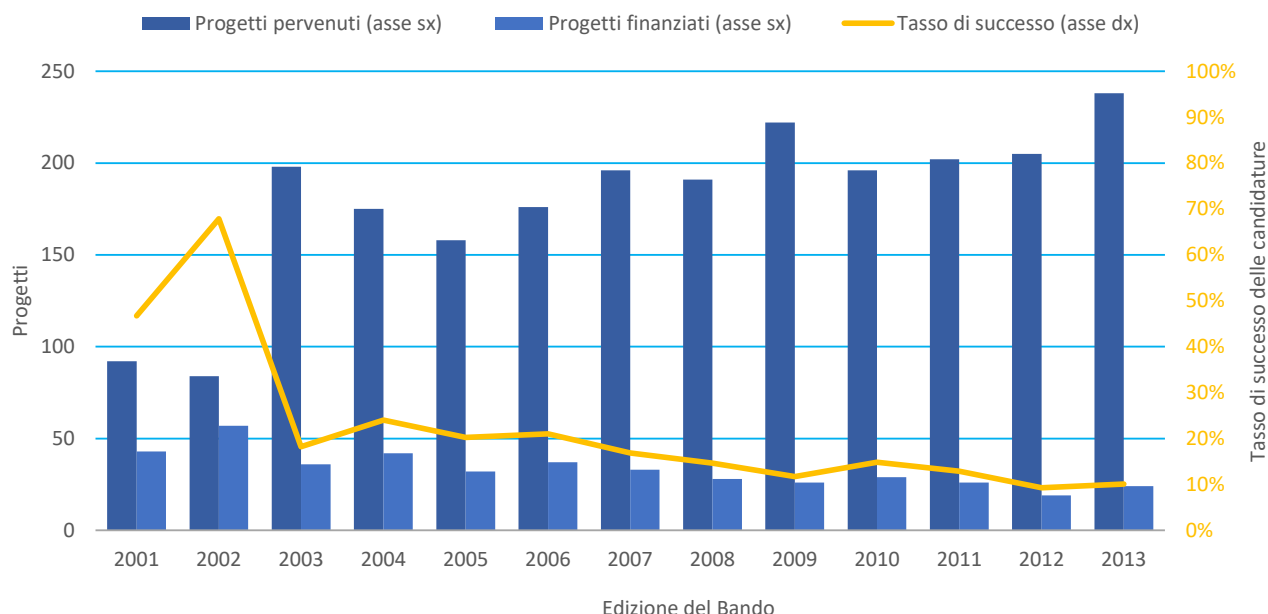
varie unità operative coinvolte. In altre parole, il Bando si rivolgeva a una comunità scientifica “matura” in termini di capacità gestionali, oltre che di competenze scientifiche. È del resto già stato ricordato come nel concepire tale strumento erogativo la Fondazione perseguisse in primo luogo l’obiettivo di favorire le eccellenze già presenti, quindi consolidate, sul proprio territorio di riferimento, perché potessero competere nel contesto internazionale della ricerca.

A partire dal 2013 è stata sistematicamente rilevata l’età del responsabile scientifico del progetto, per tutti i progetti rendicontati successivamente a tale data è stato quindi possibile osservare l’evoluzione di tale parametro nelle varie edizioni. Come si può osservare in figura 1.1, l’età media e mediana dei responsabili scientifici dei progetti finanziati si attesta intorno ai 48 anni di età. Per le edizioni precedenti del Bando era disponibile solo l’informazione relativa alla fascia di età dei responsabili scientifici. Solo 12 progetti dei 290 analizzati (pari al 4%) è stato presentato da un ricercatore che aveva meno di 35 anni al momento della candidatura. In conclusione, si può affermare che il Bando ha premiato soprattutto ricercatori *senior*

in linea con le intenzioni della Fondazione al momento della predisposizione dello strumento erogativo.

A completezza dell’analisi è opportuno considerare anche che il Bando in oggetto si inseriva in un contesto, quale quello della ricerca biomedica in Italia, caratterizzato da un limitato turnover dei ricercatori e da una significativa mobilità delle risorse umane in uscita verso altri Paesi, con perdita netta di risorse giovani eccellenti, non compensata da mobilità in entrata di ricercatori stranieri.

Nel complesso, le evidenze emerse hanno portato l’organo di indirizzo della Fondazione a definire un ulteriore strumento erogativo specificamente dedicato ai giovani ricercatori, che, nell’ambito di una competizione “alla pari”, avessero l’opportunità di avviare una carriera indipendente, potendo disporre direttamente di un contributo utile a spendere collaboratori e/o spese vive di ricerca. Il Bando, denominato *Ricerca biomedica condotta da giovani ricercatori*, è stato lanciato nel 2014 in corrispondenza della definizione di nuove priorità strategiche, tra le quali il sostegno alle giovani generazioni, alla relativa formazione e alla creazione di opportunità lavorative loro dedicate.

Figura 1.2 – Progetti pervenuti, finanziati e tasso di successo delle candidature (2001-2013)

Fonte: Delibere di erogazione contributi 2001-2013

L'attenzione al capitale umano è comunque sempre stata presente negli strumenti erogativi dell'Area Ricerca e il Bando Ricerca Medica non fa eccezione: in questo caso l'interesse della Fondazione era volto a obiettivi di natura formativa, per cui il Bando richiedeva che i proponenti coinvolgessero giovani ricercatori, selezionati in base a specifiche competenze necessarie allo svolgimento della ricerca. Era ancora una volta di competenza del responsabile scientifico assicurare che tali giovani fossero esposti a opportunità formative e a un ambiente di ricerca stimolante e professionalizzante. Il Bando premiava quindi quei progetti che includessero azioni pensate a favore dei giovani coinvolti, come ad esempio la previsione di scambi di personale tra le varie unità operative, oppure l'affidamento della responsabilità di intere azioni progettuali ai giovani con maggiore esperienza. Per valorizzare maggiormente i giovani ricercatori nell'ambito dei progetti finanziati, nelle ultime due edizioni del Bando è stata introdotta una premialità collegata a questo aspetto.

La figura 1.2 rappresenta l'evoluzione del Bando in termini di progetti pervenuti, finanziati e tasso di suc-

cesso e mostra come il numero dei progetti pervenuti si consolidi a partire dal 2003, con numeri raddoppiati rispetto alle annualità precedenti. Successivamente, si registrano variazioni in positivo o negativo più contenute, nei limiti del 20%. Con riferimento al tasso di successo si nota come le prime due edizioni del Bando mostrino valori particolarmente alti. Tale evidenza trova spiegazione nella decisione della Fondazione di sostenere un numero maggiore di progetti meritevoli destinando contributi parziali rispetto a quanto richiesto (ad esempio, venivano assegnati contributi a sostegno della prima annualità dei progetti, invitando i proponenti a ricandidarsi per la prosecuzione della ricerca in occasione dell'edizione successiva). Tale prassi è stata abbandonata a partire dal 2003, quando la Fondazione ha scelto di sostenere i progetti meritevoli con un contributo che fosse adeguato alla loro realizzazione complessiva. È interessante infine rilevare che il contributo medio richiesto ha visto un incremento del 45% dal 2003 al 2013, verosimilmente in conseguenza dell'incremento dei costi vivi della ricerca, come i materiali di consumo e la strumentazione da laboratorio.

Infine, per quanto concerne la dotazione finanziaria del Bando, nelle prime edizioni il *budget* a disposizione ammontava a €5 milioni; successivamente nel 2004 è stato innalzato a €6 milioni, per poi attestarsi a €8 milioni a partire dal 2007 (con la sola eccezione dell'edizione 2012 che ha visto una riduzione a €7 milioni, in linea con la generale contrazione dei volumi erogativi della Fondazione). L'incremento del *budget* è stato dettato principalmente dalla volontà della Fondazione di mantenere un tasso di successo delle candidature significativo, nonostante l'aumento delle candidature e del contributo medio richiesto. Proprio a tale fine, in alcune annualità il Consiglio di Amministrazione della Fondazione ha reso disponibili risorse addizionali rispetto al *budget* stanziato.

1.3 Selezione dei progetti

Come per tutti gli strumenti erogativi con scadenza della Fondazione, il processo di selezione del Bando *Ricerca Scientifica in ambito biomedico* prevedeva una prima fase di istruttoria formale a cura degli Uffici, in cui veniva esaminata l'ammissibilità degli enti proponenti⁵ e la coerenza dei progetti con l'obiettivo e le linee guida del Bando. Con riferimento al Bando nella configurazione più recente, venivano selezionati i progetti di ricerca volti allo studio dei meccanismi alla base delle patologie umane, presentati da partenariati costituiti da almeno due distinte organizzazioni, che garantissero lo svolgimento del progetto in autonomia, potendo disporre direttamente di uomini e mezzi necessari alla realizzazione della ricerca. Veniva inoltre verificato il rispetto dei requisiti di carattere economico esplicitati nel testo del Bando.

Le proposte progettuali coerenti presentate da enti ammissibili venivano ammesse a una seconda fase di selezione, o valutazione di merito, che prevedeva

l'esame approfondito dei progetti sulla base di criteri stabiliti *ex ante*. In particolare, la Fondazione intendeva assicurare che i propri fondi venissero assegnati ai migliori progetti sul piano scientifico, allineati allo stato dell'arte e in grado di produrre significativi avanzamenti della conoscenza in merito alle cause delle patologie umane. Inoltre, veniva data priorità alle ricerche caratterizzate da approcci multidisciplinari, grazie al concorso di competenze complementari apportate da ciascun *partner*. Infine, particolare attenzione veniva prestata alle opportunità formative riservate ai giovani ricercatori coinvolti.

Come per gli altri bandi dell'Area Ricerca, la valutazione di merito avveniva ricorrendo a revisori esterni indipendenti (*peer review*), in linea con le pratiche adottate dalle altre agenzie di finanziamento della ricerca a livello internazionale. In sintesi, la valutazione dei progetti di ricerca viene demandata a una parte terza e indipendente costituita da esperti qualificati, secondo regole e procedure atte a escludere conflitti di interesse, pregiudizi ideologici, pressioni personali e autoreferenzialità⁶.

Nelle prime edizioni del Bando il *panel* di *peer review* comprendeva 9 scienziati di origine italiana, a capo di unità di ricerca presso rinomati centri stranieri da almeno cinque anni. Tale scelta rispondeva alla necessità di valutare elaborati in lingua italiana, minimizzando il rischio di conflitti di interesse derivanti dall'inclusione nel *panel* di valutazione di scienziati attivi nella medesima comunità di riferimento dei gruppi di ricerca valutati. La composizione del *panel* inoltre era tale da garantire che ciascun progetto fosse oggetto di valutazione sulla base di tre competenze complementari: biologia cellulare, genetica e immunologia.

A partire dall'edizione 2007 la procedura è stata via via perfezionata, con l'integrazione nel *panel* di competenze addizionali, a fronte della crescente eterogeneità delle proposte progettuali, sia in termini di *target* patologico che di approccio sperimentale. In parallelo, la Fondazione ha iniziato a richiedere la redazione dei progetti in lingua inglese, aspetto che ha consentito di integrare il

⁵ Sono considerati ammissibili al contributo della Fondazione Cariplo gli enti senza fine di lucro. Nel caso dei bandi dell'Area Ricerca si richiede inoltre che il proponente unico o l'ente capofila del partenariato proponente abbia sede operativa nel territorio di riferimento della Fondazione. Per maggiori dettagli in merito ai requisiti richiesti si rimanda al documento "Guida alla presentazione dei progetti sui Bandi" pubblicato sul sito internet www.fondazionecariplo.it.

⁶ Per maggiori informazioni in merito alla metodologia di *peer review* adottata in Fondazione, si rimanda a Canino *et al.* (2011).

Figura 1.3 – Paesi sedi di lavoro dei reviewer

Fonte: Elaborazione dei dati dell'edizione 2013 del Bando

panel anche con esperti stranieri, diminuendo progressivamente la percentuale di quelli di origine italiana.

In ogni caso, tutti i *reviewer* della Fondazione aderiscono a un codice etico, che disciplina i conflitti di interesse e obbliga alla riservatezza delle informazioni contenute nei progetti di ricerca e delle relative valutazioni. Inoltre, l'identità dei *reviewer* è mantenuta anonima, al fine di evitare qualsivoglia pressione.

A seguito delle modifiche illustrate, a partire dal 2007 l'assegnazione dei *reviewer* è stata effettuata sulla base dell'incrocio tra le competenze tecnico-scientifiche dei valutatori presenti nel *panel* e le parole chiave associate a ciascun progetto, indicate dai proponenti all'atto della partecipazione al Bando.

Nel 2013, ultimo anno di pubblicazione del Bando, per valutare i 216 progetti ammessi, il *panel* annoverava 232 *reviewer*, dei quali solo l'1% di origine italiana. La figura 1.3 mostra la loro distribuzione per paese di attività dalla quale emerge la prevalenza di esperti statunitensi e inglesi. Nell'applicare la *peer review* la Fondazione si è infatti ispirata principalmente alle metodologie adottate da agenzie di finanziamento della

ricerca biomedica attive in questi paesi, in primo luogo i National Institute of Health americani e la Wellcome Trust inglese. Diversi *reviewer* ingaggiati dalla Fondazione operavano anche nei *panel* di tali organizzazioni.

Venendo ai criteri di valutazione, ai *reviewer* veniva chiesto innanzi tutto di esprimere il proprio parere in merito alla coerenza del progetto con il Bando. Gli esperti potevano riscontrare incoerenze non evidenziate dagli Uffici nella fase di istruttoria formale, grazie a una lettura approfondita dei progetti di dettaglio e, in tal caso, non esprimevano giudizi in corrispondenza degli altri criteri di valutazione. In presenza di due valutazioni di incoerenza, il punteggio finale del progetto veniva automaticamente posto pari a 0. Viceversa, se il progetto risultava coerente, i valutatori esprimevano giudizi numerici (in una scala da 1=insufficiente a 4= eccellente) e un'argomentazione scritta in corrispondenza di ciascun criterio di valutazione, cui era attribuito un peso differente per la determinazione del punteggio complessivo, come indicato in tabella 1.1.

A conclusione della valutazione, condotta in remoto, ai *reviewer* era chiesto di esprimere un giudizio

Tabella 1.1 – Criteri di valutazione del Bando Ricerca scientifica in ambito biomedico

Descrizione	Chiarezza ed efficacia espositiva, adeguata analisi dello stato dell'arte	5%
Significatività	Rilevanza dell'aspetto indagato relativamente alla comprensione delle basi molecolari della patologia in oggetto e al contesto di ricerca internazionale	25%
Approccio sperimentale	Adeguatezza delle metodologie proposte, integrazione delle diverse competenze e grado di multidisciplinarietà risultante	20%
Innovazione	Originalità dell'ipotesi di ricerca e/o delle metodologie	10%
Ricadute	Potenzialità di trasferimento alla pratica clinica delle conoscenze prodotte (medio-lungo periodo)	10%
Organizzazione e <i>team</i>	Adeguatezza delle organizzazioni proponenti, competenze dei membri del <i>team</i> di ricerca e sinergie realizzate dal partenariato	10%
Giovani	Coinvolgimento di giovani ricercatori in posizioni di responsabilità e/o capacità del progetto di creare occasioni di crescita professionale	10%
Piano economico e durata*	Adeguatezza e coerenza del piano economico e della tempistica	10%

Nota: * Si precisa che la valutazione del piano economico e della durata del progetto è data dal giudizio sull'adeguatezza a cura dei reviewer e dal giudizio sulla coerenza interna a cura degli Uffici della Fondazione. La prima componente determina il 60% del giudizio del piano economico ed è calcolata come media aritmetica dei giudizi espressi dai tre reviewer, la seconda componente determina il rimanente 40%.

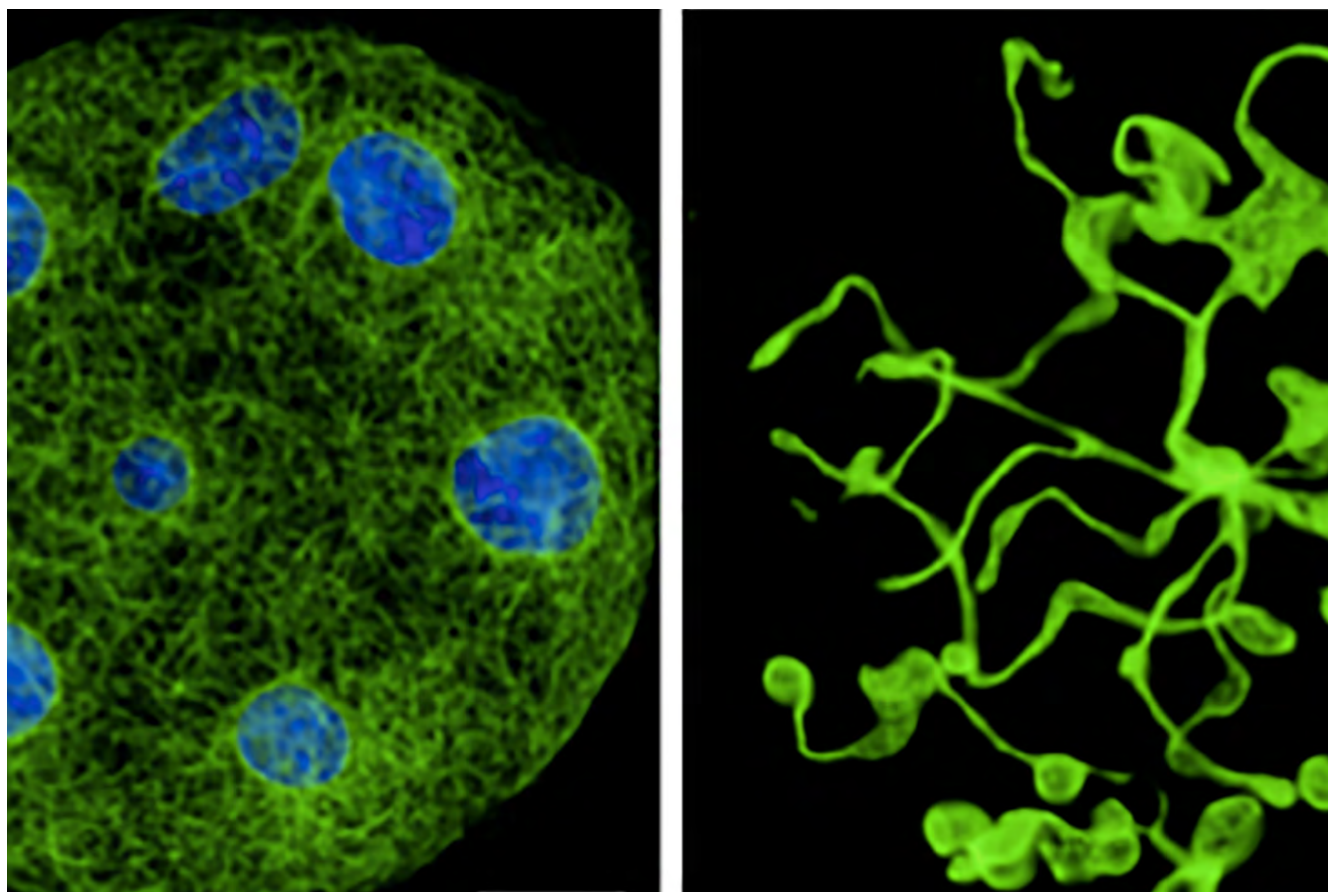
Fonte: Edizione 2013 del Bando

complessivo in merito al progetto ed eventualmente fornire suggerimenti ai proponenti. È opportuno sottolineare che, in casi di forte discordanza di giudizio, veniva adottata una procedura che consentisse il confronto tra i valutatori assegnati al medesimo progetto. Nelle varie edizioni del Bando tale evenienza si è verificata in circa il 30% dei casi e ha comportato l'invio a ciascun *reviewer* dei giudizi degli altri valutatori in forma anonima, richiedendo ulteriori argomentazioni o commenti utili a produrre un giudizio di sintesi.

Il giudizio finale di ciascun progetto veniva espresso in centesimi e calcolato come somma delle medie

aritmetiche dei giudizi espressi dai tre *reviewer* in corrispondenza di ciascun criterio, ponderate per il peso attribuito al criterio stesso. La graduatoria di merito risultante veniva quindi presentata al Consiglio di Amministrazione, che deliberava i contributi a favore dei progetti migliori fino all'esaurimento dei fondi allocati. Perché un progetto raggiungesse i primi posti nella graduatoria accedendo così al finanziamento, doveva verificarsi che tutti e tre gli esperti coinvolti nella valutazione fossero convinti della bontà della ricerca, assegnando punteggi tendenti all'eccellenza per ciascun criterio.

2. I RISULTATI DEI PROGETTI FINANZIATI



Magacariocita in adesione a matrici (sx) e megacariocita con estensione di propiastri (dx) – Immagini di Balduini A. (rif. Box 1)

2.1 Quadro di sintesi

Le analisi presentate in questo e nel prossimo capitolo sono state svolte sulla base dei dati raccolti con i questionari Ren.de.re. (Rendicontazione delle realizzazioni) della Fondazione, espressamente disegnati per acquisire informazioni dettagliate sulle attività realizzate nell'ambito dei progetti finanziati nelle 13 edizioni del Bando Ricerca Medica¹. In particolare, i dati qui

riportati riguardano 290 progetti per i quali è pervenuta una rendicontazione (a saldo o parziale) entro il 23 maggio 2018 e sono stati integrati con approfondimenti qualitativi realizzati su alcuni progetti identificati come emblematici alla luce dei risultati conseguiti in relazione agli obiettivi del Bando.

Il questionario Ren.de.re. ha sostituito la relazione scientifica sui risultati del progetto permettendo alla Fondazione di rilevare informazioni omogenee e con lo stesso grado di approfondimento per tutti i progetti finanziati.

¹ A partire dall'anno 2013 la compilazione del questionario

I progetti oggetto di studio rappresentano il 67% di quelli finanziati e il 68% di quelli conclusi alla data di rilevazione e, nel complesso, coprono circa il 70% del valore deliberato (tabella 2.1).

Tabella 2.1 – Rappresentatività dei dati raccolti ed elaborati

	N.	Contributi (€)
Contributi deliberati	432	100.298.349
Contributi revocati	7	1.000.508
Progetti terminati*	425	99.297.841
Questionari compilati	346	69.902.225
Progetti mappati	290	69.902.225
Rappresentatività	67,1%	69,7%

Nota: * Include anche 6 progetti conclusi in attesa di rendicontazione a saldo.

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

L'assenza dalla rilevazione di oltre un terzo dei progetti, benché conclusi al momento della rilevazione, è principalmente da attribuirsi al fatto che la Fondazione ha intrapreso in maniera sistematica la rilevazione dei risultati delle ricerche finanziate solo a partire dal 2007, con l'entrata a regime del progetto Ren.de.re., che prevedeva l'invio al responsabile scientifico del progetto di una richiesta di compilazione del questionario sui risultati in occasione della richiesta di saldo del contributo. La rilevazione dei risultati dei progetti conclusi nelle annualità precedenti è stata al contrario svolta nell'ambito della fase di test del progetto, che ha previsto l'invio di una richiesta di compilazione del suddetto questionario a distanza anche di diversi anni dall'effettiva conclusione del progetto finanziato, ottenendo tassi di risposta comprensibilmente inferiori. Inoltre, è opportuno considerare che fino al 2012 i responsabili dei progetti conclusi non erano tenuti alla compilazione dei questionari. Solo a partire dal 2013 la comunicazione di tutti i dati è diventata obbligatoria essendo stata integrata nel processo di rendicontazione (intermedio o finale) neces-

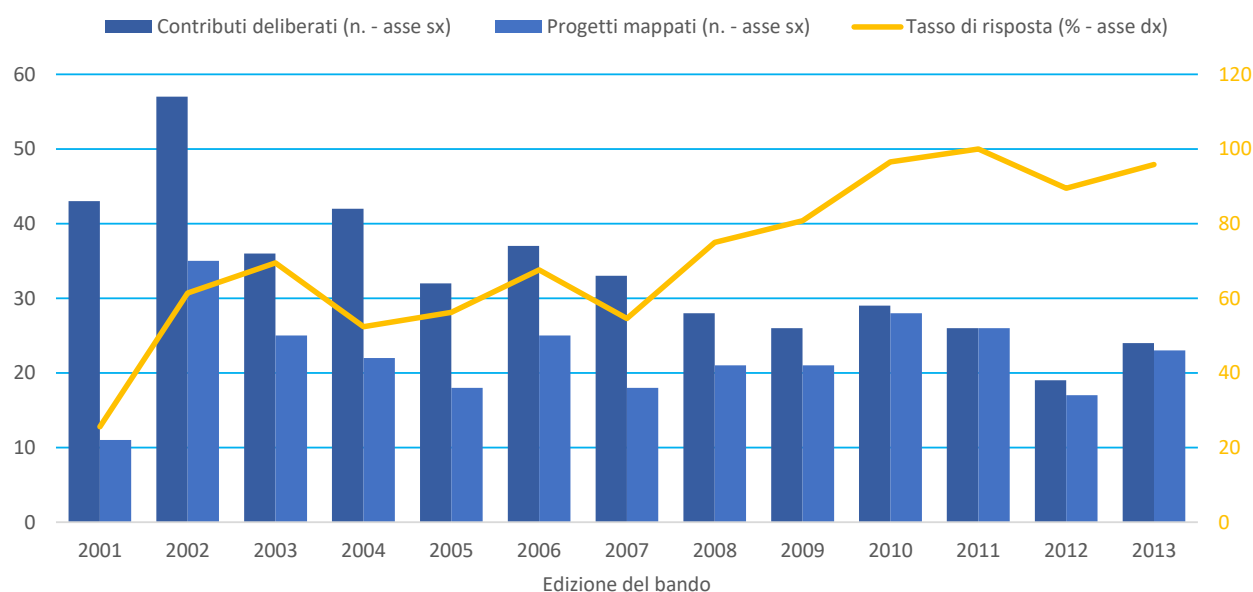
sario al rilascio del contributo². L'incremento del tasso di risposta al questionario nelle edizioni più recenti del Bando è evidente nella figura 2.1, che illustra la rappresentatività dei dati raccolti per edizione del Bando.

La tabella 2.2 presenta in forma aggregata i principali risultati conseguiti dai progetti analizzati. Come si può notare, i risultati dei 290 progetti mappati sono stati oggetto di 1.742 pubblicazioni scientifiche e 1.438 presentazioni a congressi scientifici. In 341 casi gli esiti delle ricerche analizzate sono stati comunicati alla società civile grazie alla realizzazione di interventi a carattere divulgativo. Inoltre, in 30 casi i risultati prodotti sono stati valorizzati avviando percorsi di brevet-tazione e trasferimento tecnologico. Per assicurare la realizzazione delle attività di ricerca sottese ai progetti sono stati complessivamente coinvolti 507 *partner* e, nel complesso, i *team* proponenti hanno visto l'inserimento di 556 ricercatori equivalenti a tempo pieno. Infine, grazie ai risultati prodotti sono stati raccolti 239 ulteriori finanziamenti per un importo complessivo pari a oltre €61 milioni.

2.2 Caratteristiche dei progetti analizzati

I progetti analizzati hanno ricevuto mediamente un contributo pari a €241.042 e apportato un cofinanziamento di €355.800. È opportuno notare che fino all'edizione 2011 il Bando richiedeva un cofinanziamento obbligatorio pari ad almeno il 50% del costo totale. Tale richiesta rispondeva all'intento della Fondazione di far contribuire le organizzazioni ospitanti ai costi del progetto riconoscendone l'impegno a copertura dei costi del personale strutturato, nella gran parte dei casi dedicato parzialmente al progetto ma con ruoli di primo piano (tipicamente, la responsabilità dei progetti candidati era affidata a figure già inserite nell'organico delle organizzazioni proponenti). Nelle ultime edizioni del Bando, tuttavia, l'evoluzione del contesto economico-finanziario e le conseguenti difficoltà manifestate dalle organizzazioni a garantire un cofinanziamento hanno indotto la Fondazione a limitare tale richiesta, sperimentando in una prima fase la possibilità di prevedere cofinanziamenti corrispondenti ai costi del

² Tale integrazione è stata poi progressivamente estesa a tutti i Bandi dell'Area Ricerca della Fondazione.

Figura 2.1 – Rappresentatività dei dati raccolti per edizione del Bando

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Tabella 2.2 – Quadro di sintesi dei principali risultati del Bando

Risultati	Totale
Contributi deliberati (n.)	432
Questionari raccolti (n.)	346
Progetti mappati (n.)	290
Tasso di risposta (%)	67
Contributi erogati (migliaia di €)	69.902
Costo totale dei progetti (migliaia di €)	173.084
Pubblicazioni su riviste scientifiche <i>peer reviewed</i> (n.)	1.742
Interventi divulgativi (n.)	341
Partecipazioni a convegni scientifici (n.)	1.438
Prodotti in brevettazione (n.)	30
Progetti condotti da Responsabile under 35 (n.)	12
Ricercatori inseriti (ETP)	556
Partner coinvolti (n.)	507
Finanziamenti raccolti grazie al progetto (n.)	239
Importo dei finanziamenti raccolti (migliaia di €)	61.930

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

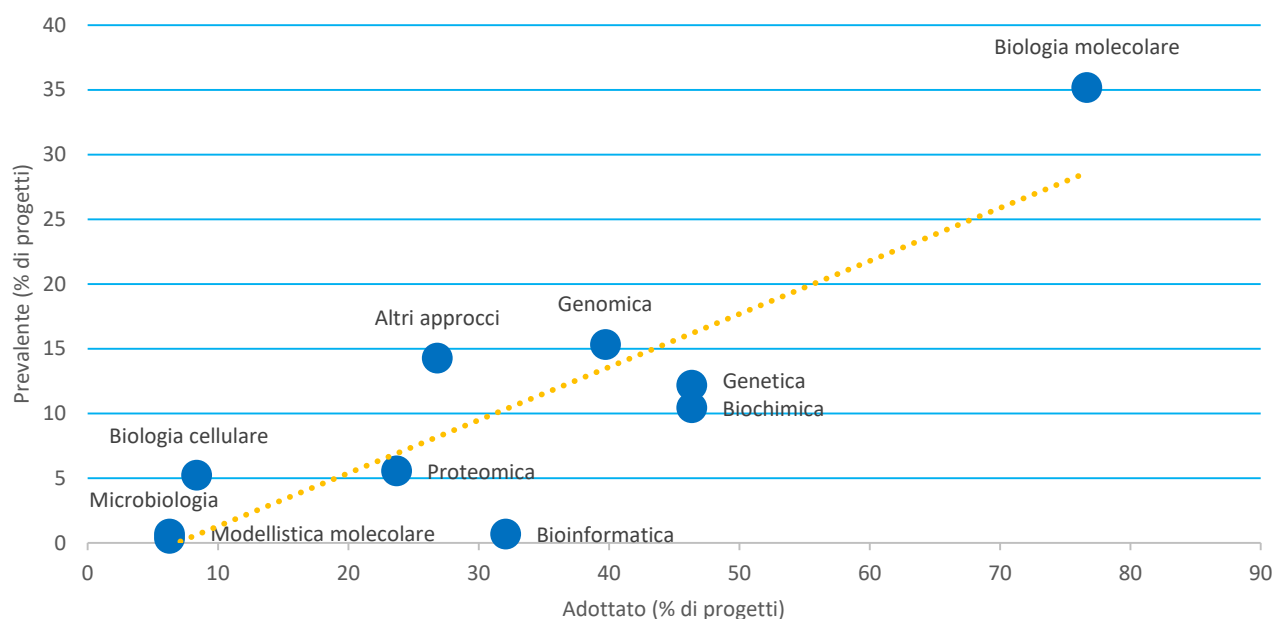
personale strutturato dedicato alla ricerca, senza prevedere una quota obbligatoria. Nel 2013, alla luce dei dati raccolti nell'edizione 2012, la richiesta di un cofinanziamento obbligatorio è stata ripristinata, limitandola al 20% del costo totale. Si precisa che, a seguito delle sempre maggiori difficoltà delle organizzazioni a supportare la ricerca con propri fondi, difficoltà che in alcuni casi limite hanno anche comportato la chiusura dei progetti, tutti i Bandi dell'Area Ricerca dal 2014 propongono un modello improntato al sostegno del 100% dei costi addizionali della ricerca (costi in cui le organizzazioni incorrono *ex novo* per la realizzazione delle attività sperimentali previste dal progetto).

In ogni caso, nonostante la richiesta di cofinanziamento non abbia mai superato il 50% del costo totale, il dato relativo al cofinanziamento risulta complessivamente superiore al contributo. Tale evidenza dipende in primo luogo dal fatto che i dati presentati considerano il costo totale dei progetti finanziati nell'ambito delle prime due edizioni così come presentato dagli enti in fase di partecipazione al Bando, benché il contributo concesso sia poi stato effettivamente destinato al solo primo anno di attività nel 74% dei casi, come già

accennato nel primo capitolo del presente Quaderno. Il dato andrebbe quindi corretto considerando per tali progetti un costo totale pari a quello del primo anno, un dato che non è tuttavia stato possibile reperire considerando il tempo trascorso e la mancata disponibilità della documentazione relativa alle prime edizioni del Bando in formato digitale. In secondo luogo, occorre considerare che fino al 2010 si è registrata da parte delle organizzazioni una tendenza generale a cofinanziare i progetti in misura superiore alle richieste del Bando, verosimilmente in considerazione del fatto che l'impegno dell'ente richiedente era a sua volta oggetto di valutazione da parte della Fondazione.

Con riferimento agli approcci metodologici dei progetti, è importante osservare che, come richiesto dal Bando, ciascun progetto ha integrato più discipline dell'ambito biomedico. Solo 6 progetti sono infatti stati realizzati attingendo alle competenze di una singola disciplina. Come rappresentato nella figura 2.2, la biologia molecolare è l'approccio più frequentemente utilizzato (75% dei progetti analizzati), oltre che quello prevalente (35% dei progetti). Tale evidenza è coerente con l'evoluzione del Bando che, nelle ultime

Figura 2.2 – Approcci metodologici adottati



Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

edizioni, si concentrava proprio sullo studio dei meccanismi molecolari alla base delle patologie. Seguono genetica e biochimica, indicate da oltre il 45% dei progetti e la genomica, che è il secondo approccio prevalente (15% dei progetti) essendo stato esplicitamente richiesto nelle prime edizioni del Bando. La genomica è la disciplina che studia un intero complesso di sequenze di DNA, con l'obiettivo di comprendere come sono strutturate e come funzionano le reti in cui i singoli geni sono attivi. Proprio in concomitanza con le prime edizioni del Bando, tale disciplina subiva una rapida accelerazione, grazie alla conclusione dei progetti genoma relative a varie specie, tra le quali l'uomo (il Progetto Genoma Umano si conclude nel 2003 con la pubblicazione della prima sequenza) e all'affinamento e all'abbattimento dei costi consentito dalle cosiddette tecnologie *high-throughput* (ad alta efficienza), in grado di generare enormi quantitativi di dati relativi a diversi livelli di complessità biologica. La necessità di analizzare e interpretare tale mole di informazioni ha generato l'evoluzione di discipline a sé stanti come la bioinformatica, a sua volta adottata in oltre il 30% dei progetti analizzati, a dimostrazione

di come la ricerca biomedica moderna non possa più prescindere dal ricorso ai metodi computazionali. Infine, appare rilevante notare come la categoria "altri approcci", complessivamente indicata da oltre il 25% dei progetti analizzati, comprenda, tra gli altri, anche ambiti afferenti alla farmacologia, a riprova del fatto che, benché incentrati su ricerche a carattere fondamentale (di base), i progetti finanziati abbiano sperimentato, pur sempre in modelli preclinici, anche approcci terapeutici, che in un prossimo futuro potranno essere oggetto di sviluppi ulteriori.

Nella figura 2.3 è riportato il quadro delle diverse famiglie di patologie oggetto di studio delle ricerche finanziate. La dimensione di ciascun rettangolo è proporzionale alla numerosità dei progetti che hanno indagato quel particolare *target* patologico. È opportuno ricordare che il Bando non definiva alcuna priorità in questo senso e che il grafico rappresenta quindi il risultato di scelte operate dai ricercatori, sulla base dei rispettivi interessi di ricerca e/o delle opportunità di collaborazione offerte dallo strumento erogativo della Fondazione. È comunque interessante osservare una prevalenza di progetti dedicati allo studio delle

Figura 2.3 – Patologie studiate

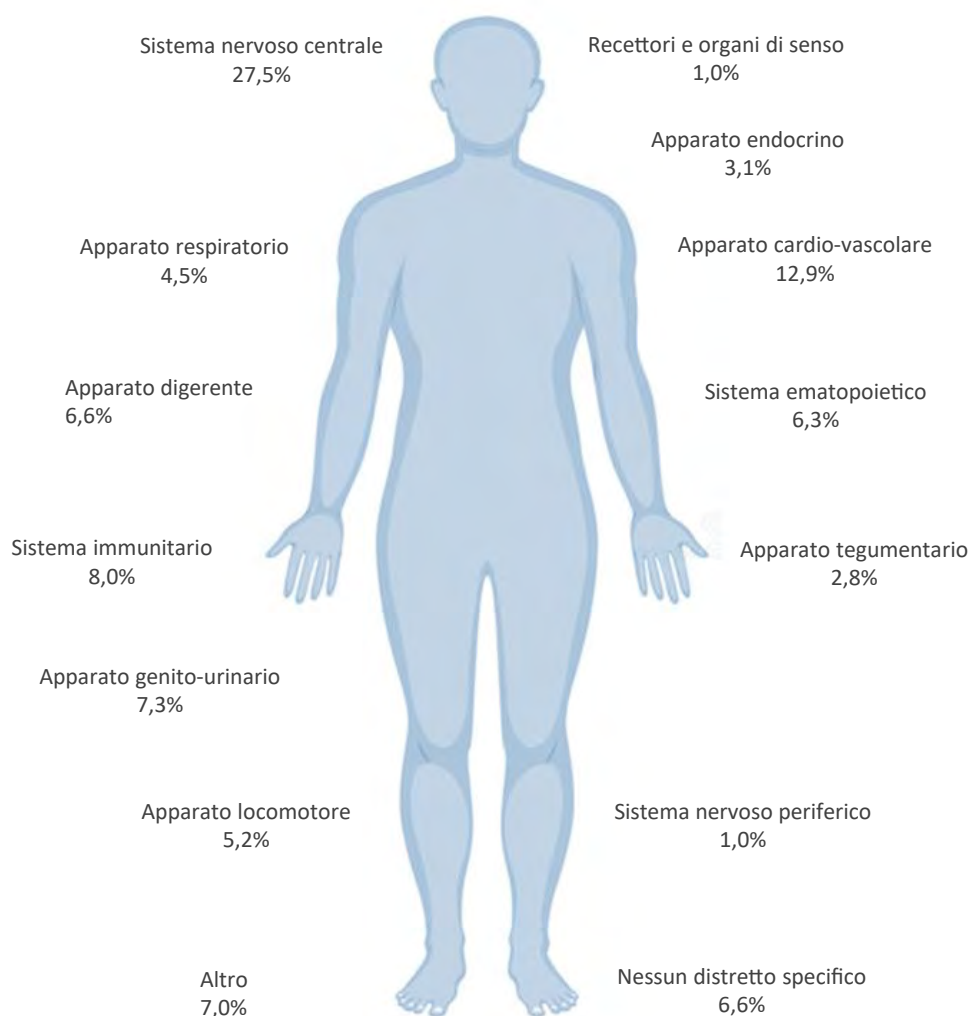


Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

neoplasie (25,8%), che a loro volta comprendono sia tumori solidi (caratterizzati da una massa compatta di tessuto) che tumori del sangue (come i linfomi e le leucemie). Il 15,3% dei progetti ha dichiarato di non rientrare in nessuna delle famiglie previste dal questionario. Un'analisi delle relative risposte mostra che tali ricerche si sono principalmente concentrate su disturbi neurologici (24%) e dello sviluppo (14%). Tra le malattie principalmente studiate seguono quelle neurodegenerative, come l'Alzheimer e la malattia di Parkinson, indicate dal 15% dei progetti analizzati. Si rileva infine che solo una piccola percentuale di progetti (3,8%) non indica alcuna specifica patologia *target*, in quanto l'inte-

resse principale dei proponenti riguardava lo studio di meccanismi di natura fisiologica. Analizzando l'oggetto delle ricerche in termini di distretti anatomici interessati emerge come la maggioranza dei progetti analizzati abbia interessato il sistema nervoso centrale, indicato nel 27,5% dei casi. Si tratta di progetti di ricerca che si sono occupati di ambiti patologici vari, tra cui prevalgono malattie neurodegenerative, disturbi neurologici e tumori cerebrali. Non è quindi possibile in questo caso riscontrare una relazione univoca con la precedente rilevazione in merito al *target* patologico. Si rimanda alla figura 2.4 per un'analisi esaustiva dei distretti anatomici interessati dai progetti analizzati.

Figura 2.4 – Distretti anatomici collegati alle patologie studiate

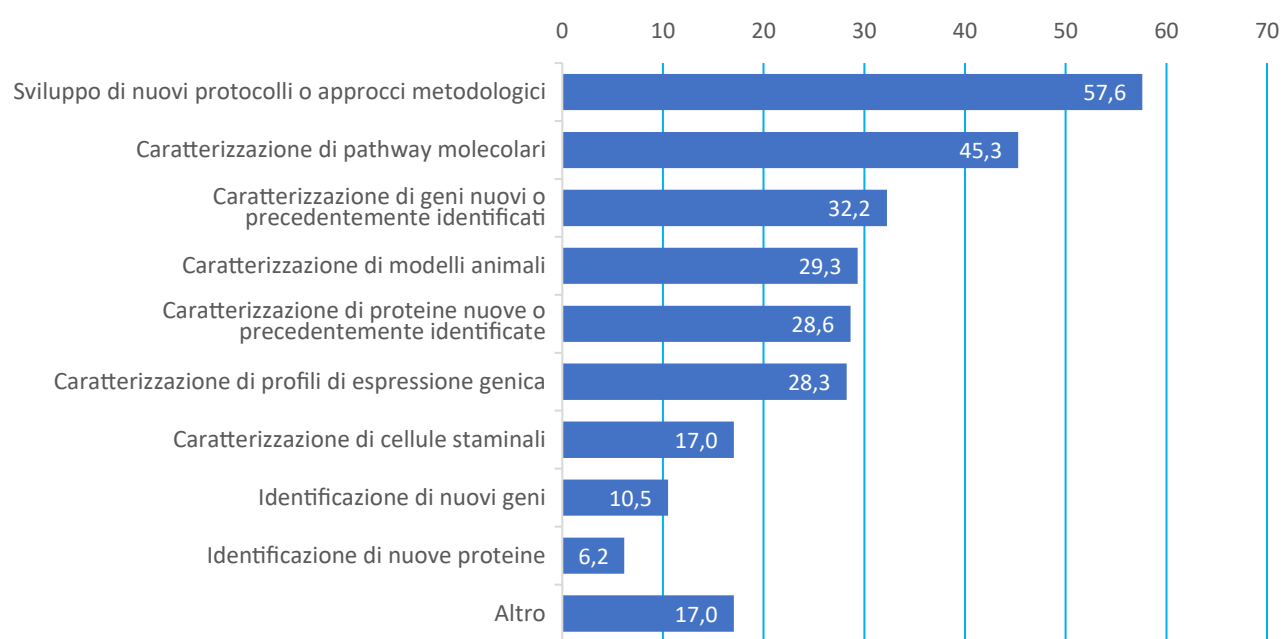


Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

La figura 2.5 riporta le frequenze, in termini percentuali, dei principali risultati scientifici prodotti dai progetti analizzati. Nel complesso, il risultato conseguito più frequentemente è lo sviluppo di nuovi protocolli e approcci metodologici, indicato nel 57,6% dei casi. Si tratta di un esito consueto nei progetti di ricerca, che adattano i protocolli e i modelli sperimentali disponibili alle proprie esigenze o ne sviluppano di nuovi e più avanzati, come nel caso illustrato nel box 1, che riporta l'esempio di un progetto che ha conseguito risultati significativi in questo ambito. Segue la caratterizzazione

di *pathway* molecolari, indicato nel 45,3% dei casi. Tale risultato è coerente con l'obiettivo delle ultime edizioni del Bando di indagare i meccanismi molecolari alla base delle patologie umane. È interessante infine notare che il 17% dei progetti riporta come risultato prevalente la caratterizzazione di cellule staminali, il cui impiego a fini di riparazione tissutale rappresentava uno degli obiettivi delle prime edizioni del Bando. A tale proposito, nel box 2 si riporta l'esempio delle ricerche sulle cellule staminali derivate dalla placenta sostenute in diverse edizioni del Bando.

Figura 2.5 – Principali risultati scientifici raggiunti dai progetti



Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Box 1 – Un nuovo modello da copertina

Il progetto “Environmental Factors in Megakaryocyte Development” – condotto nei laboratori dell’Università degli Studi di Pavia, in collaborazione con la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia e il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (rif. 2010-0807, contributo €400.000) – ha consentito alla Prof. Alessandra Balduini di approfondire i meccanismi che regolano la maturazione dei precursori delle piastrine del sangue (megacariociti) all’interno del midollo osseo, acquisendo nuove conoscenze sul microambiente midollare e sulle basi delle patologie associate con la prospettiva di sviluppare nuove strategie diagnostiche e terapeutiche. Tra le applicazioni prodotte nel corso del progetto si evidenzia in particolare lo sviluppo del primo modello tridimensionale di midollo osseo, realizzato dai ricercatori in seta, un materiale naturale, biodegradabile e processato in acqua che preserva l’attività delle piastrine anche a temperatura ambiente. Il modello è importante perché consente di produrre piastrine funzionali in vitro, aprendo la strada a diverse applicazioni nel campo della medicina trasfusionale, ma anche a ulteriori ricerche sui meccanismi alla base della produzione delle piastrine e delle malattie correlate, nonché allo *screening* di farmaci con la possibilità di integrare le analisi sui modelli animali. Questa particolare applicazione è stata oggetto di una *cover story* su *Blood* – una delle principali riviste scientifiche nel campo della ricerca ematologica – in concomitanza con la seguente pubblicazione: Di Buduo C.A. *et al.*, Programmable 3D silk bone marrow niche for platelet generation ex vivo and modeling of megakaryopoiesis pathologies. *Blood* (2015), che si unisce alle altre 25 prodotte grazie al contributo della Fondazione. I risultati conseguiti hanno ricevuto ampio riscontro presso la comunità scientifica internazionale, così come sulla stampa non specialistica, con articoli comparsi sia su testate nazionali (*IlSole24Ore*, *Milano Finanza*) che locali (*La Provincia Pavese*). Inoltre, il modello sviluppato è alla base di una serie di finanziamenti aggiuntivi acquisiti dal *team* della Prof. Balduini, tra cui un contributo dei National Institute of Health americani per €1,8 milioni (“In vitro Bioreactor System for Functional Platelet Formation”) e un contributo ottenuto nell’edizione 2013 del Bando Materiali Avanzati della Fondazione Cariplo per €192.020 (rif. 2013.0717, titolo “Silk-based basement membrane model: a new microphysiologic system for the study of platelet production”). Il modello è stato depositato come brevetto internazionale (rif. US Provisional Patent Application 62/034,727 filed 8/7/2014 entitled “Microphysiologic Methods and Compositions”) ed è stato ridisegnato con altre due pubblicazioni apparse sulla rivista *Biomaterials* nel 2017 e nel 2018. Il carattere particolarmente innovativo di questo modello è stato riconosciuto anche dalla Commissione Europea che a fine 2017 ne ha finanziato lo studio di future applicazioni, nell’ambito del programma European Innovation Council, Future and Emerging Technologies di Horizon 2020, con un contributo pari a €3 milioni (acronimo progetto: SilkFusion), interamente sotto la responsabilità di Alessandra Balduini. È opportuno infine evidenziare come il contributo della Fondazione sia stato fondamentale per l’acquisizione e il consolidamento dell’indipendenza scientifica della responsabile scientifica, che ha creato il suo primo gruppo di ricerca indipendente nel 2007. Grazie al finanziamento è stato infatti possibile assumere 3 giovani post-doc, strutturare il gruppo di ricerca e pubblicare ricerche di alto livello. Inoltre, nel corso del progetto si è instaurata una proficua collaborazione con i ricercatori statunitensi del Department of Biomedical engineering della Tufts University di Boston, con cui prosegue tutt’ora lo scambio di idee, materiali e giovani ricercatori.

Box 2 – Nuova vita per le cellule staminali della placenta

Dal 2001 al 2006 Fondazione Cariplo ha promosso lo studio delle cellule staminali e del relativo potenziale terapeutico, sostenendo tra gli altri il gruppo di ricerca guidato dalla Prof. Ornella Parolini, Direttore del Centro di Ricerca E. Menni e Professore ordinario di Biologia Applicata presso l’Università Cattolica del Sacro Cuore.

Dopo una laurea in Scienze Biologiche conseguita a Milano e un Dottorato in Biotecnologie Cellulari e Molecolari applicate al settore biomedico, la ricercatrice di origini bresciane ha iniziato a interessarsi alle cellule staminali adulte e al funzionamento del sistema immunitario durante la prosecuzione della propria carriera scientifica presso il St. Jude Children’s Research Hospital di Memphis, USA e l’Università di Vienna. Dopo circa un decennio, rientrata in Italia, partecipa con successo al Bando Ricerca Biomedica della Fondazione, risultando assegnataria di ben 7 contributi per oltre €1,86 milioni. Tale sostegno è stato fondamentale per avviare e consolidare una nuova linea di ricerca nel settore delle cellule staminali derivate dalla placenta umana a termine, consentendo alla ricercatrice di studiarne le relative applicazioni nel campo della medicina rigenerativa.

La placenta è fondamentale per assicurare lo sviluppo del feto ma, al termine della gravidanza, veniva comunemente considerata quale materiale di scarto biologico privo di alcuna rilevanza. Nell'ambito dei progetti sostenuti dalla Fondazione, al contrario, il gruppo di ricerca guidato da Ornella Parolini promuove un cambio di prospettiva: la placenta a termine da scarto viene infatti valorizzata quale fonte alternativa di cellule staminali adulte e quindi di potenziali nuove terapie. Le cellule staminali isolate a partire dalla placenta umana sono preziose per almeno due ordini di motivi. In primo luogo, trattandosi di materiale di scarto, la derivazione di cellule staminali dalla placenta non solleva questioni di natura etica, quali quelle che hanno rallentato, quando non ostacolato, la ricerca basata sull'impiego delle cellule staminali embrionali umane. In secondo luogo, poiché i tessuti della placenta si formano nei primi stadi dello sviluppo embrionale, le relative cellule staminali sono in un potenziale stato di "immaturità" e potranno essere più facilmente tollerate dal soggetto ricevente la terapia cellulare. In altre parole, le caratteristiche immunologiche di queste cellule, che sono alla base della tolleranza materno-fetale, si rivelano altrettanto vantaggiose per l'impiego in medicina rigenerativa.

Grazie ai contributi della Fondazione, il gruppo della Prof. Parolini ha potuto studiare in vitro le proprietà delle cellule della placenta – in particolare delle cellule derivate dalla membrana amniotica, che costituisce la parte che forma il sacco interno della placenta che racchiude il feto – ottimizzandone i protocolli di isolamento, coltura e crioconservazione, caratterizzandone il potenziale di differenziazione e valutandone l'attività immunomodulatoria verso le varie popolazioni linfocitarie e monocitarie. Infine, la ricercatrice ha iniziato e sta tuttora sperimentando approcci terapeutici basati su tali cellule in modelli animali di alcune patologie a base infiammatoria quali la fibrosi polmonare e la fibrosi epatica, ma anche nell'infarto al miocardio, nelle malattie autoimmuni e neurodegenerative. Nel loro insieme i progetti sostenuti dalla Fondazione hanno permesso di approfondire il meccanismo attraverso cui agiscono le cellule isolate dalla placenta grazie all'utilizzo dei modelli preclinici, mostrando come l'effetto terapeutico delle cellule amniotiche non sia tanto da attribuire al differenziamento delle cellule trapiantate, quanto alla secrezione di fattori che, agendo sull'ambiente infiammatorio circostante, favoriscono le condizioni per la riparazione e la rigenerazione mediata da cellule endogene. Il contributo della Fondazione è inoltre stato fondamentale per la nascita e il consolidamento di un nuovo centro interamente dedicato alla ricerca nel campo della medicina rigenerativa: il Centro di Ricerca Eugenia Menni, diretto fin dalla sua creazione nel 2002 dalla Prof. Parolini. Il Centro è tutt'ora considerato all'avanguardia in questo innovativo ambito di ricerca. Nel 2007 è stato organizzato a Brescia il primo workshop internazionale su questi temi, nell'ambito del quale si sono poste le basi per la creazione della International Placenta Stem Cell Society, la società internazionale che riunisce ricercatori e medici attivi in questo ambito, con l'obiettivo di promuovere avanzamenti nel campo della medicina rigenerativa basata sulle cellule della placenta. La Società è presieduta fin dalla sua creazione nel 2009 dalla Prof. Parolini, a riprova del riconoscimento del relativo contributo alla ricerca preclinica in questo ambito.

Complessivamente i risultati prodotti nell'ambito dei progetti sostenuti dalla Fondazione Cariplo hanno generato 16 pubblicazioni scientifiche, che hanno raccolto 1.503 citazioni, con una media di circa 94 citazioni per articolo. Tali pubblicazioni risultano mediamente citate più del doppio rispetto sia agli altri documenti dello stesso tipo pubblicati nello stesso anno sulle stesse riviste scientifiche, sia alle altre pubblicazioni del medesimo anno nel medesimo settore.

Di seguito i riferimenti dei progetti citati, tutti condotti presso i laboratori del Centro di Ricerca E. Menni di Brescia:

- Terapia cellulare per la cura di patologie umane, rif. 2001-3287, contributo €309.874;
- Nuove risorse di cellule staminali adulte: le membrane amniocoriali, analisi del loro potenziale staminale, applicazione nel riparo tessutale, rif. 2002-2148, contributo €200.000;
- Terapia cellulare e ingegneria tessutale: sviluppo di approcci innovativi utilizzando nuove fonti di cellule progenitrici, rif. 2003-1609, contributo €300.000;
- Nuove risorse di cellule staminali mesenchimali adulte e loro impiego nella riparazione della fibrosi del tessuto polmonare, rif. 2004-1429, contributo €300.000;
- Membrana amniotica: una risorsa alternativa di cellule staminali mesenchimali adulte per la ricostituzione ossea. Trapianto in modelli preclinici, rif. 2005-0630, contributo €300.000;
- Determinazione del potenziale di rigenerazione epatica delle cellule mesenchimali staminali isolate da placenta a termine, rif. 2006-0762, contributo €400.000;
- Preeclampsia and Placental Mesenchymal Cells: new perspectives on the etiopathogenesis of pregnancy-related hypertensive disorders, rif. 2011-0495, contributo €214.380.

2.3 Realizzazione dei progetti

I paragrafi che seguono descrivono, mediante elementi quantitativi e approfondimenti qualitativi, alcuni risultati raggiunti dall'insieme dei progetti mappati. In particolare, sono analizzati: le pubblicazioni scientifiche e le altre modalità di disseminazione dei risultati della ricerca alla comunità scientifica, le modalità di comunicazione alla società civile, i brevetti ottenuti e i percorsi di trasferimento tecnologico alle imprese, l'inserimento di giovani ricercatori e il supporto offerto ai percorsi di carriera, le collaborazioni attivate e la raccolta di nuovi finanziamenti a seguito del contributo della Fondazione.

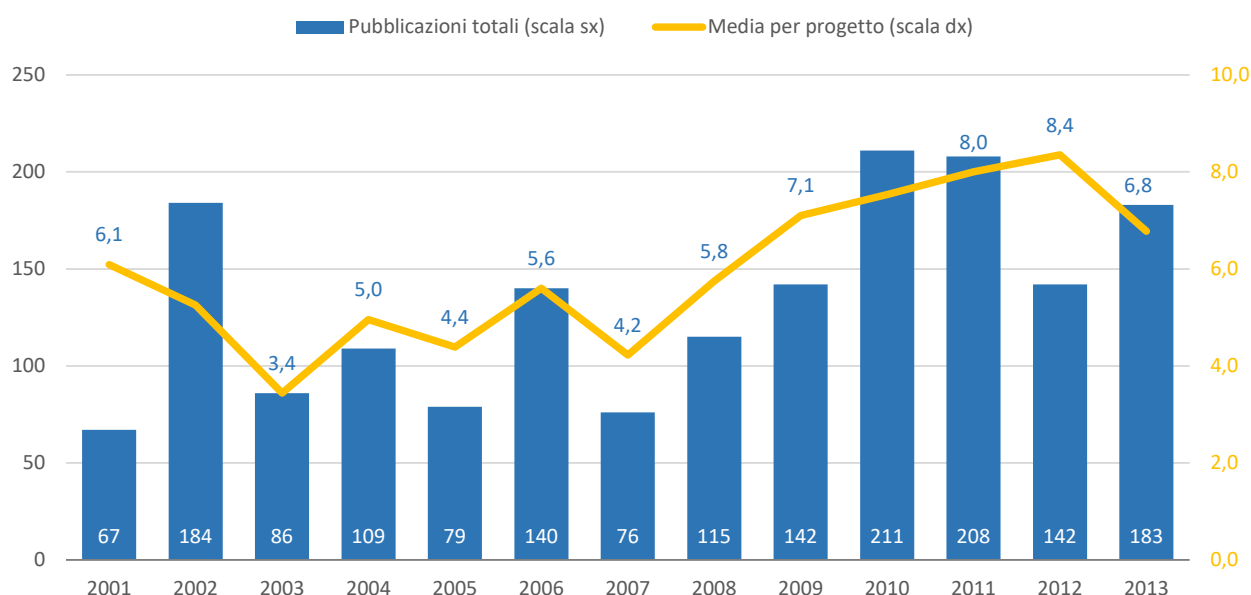
2.3.1 Pubblicazioni scientifiche e altre modalità di disseminazione dei risultati

I risultati dei progetti analizzati sono stati oggetto di 1.742 pubblicazioni scientifiche apparse su riviste peer reviewed. Nella figura 2.6 è riportato il numero di pubblicazioni prodotte per anno di Bando (barra blu), rapportandolo anche al numero di progetti analizzati (linea rossa). Il numero medio di pubblica-

zioni per progetto è pari a 6, variando da un minimo di 3,4 (edizione 2003), a un massimo di 8,4 (edizione 2012). In generale, si osserva che il numero medio di pubblicazioni prodotte per progetto aumenta nelle edizioni più recenti del Bando. Diverse possono essere le ragioni alla base di tale andamento; tra queste è possibile identificare l'affinamento delle modalità di selezione dei progetti nel corso degli anni in cui il Bando è rimasto attivo, con la conseguente identificazione di progetti qualitativamente superiori nelle edizioni più recenti. Nel capitolo 3 si approfondirà, attraverso analisi bibliometriche, il valore di tali pubblicazioni analizzandone l'impatto in termini di circolazione dei risultati presso la comunità scientifica. In questa sede si può anticipare che, complessivamente, le pubblicazioni prodotte sono di qualità medio-alta. Nel box 3 si riporta il caso di un progetto che ha generato pubblicazioni particolarmente citate.

Come già accennato, a partire dal 1 settembre 2012 la Fondazione sostiene il modello di accesso aperto alla letteratura scientifica, richiedendo che i contenuti

Figura 2.6 – Pubblicazioni scientifiche per edizione del Bando



Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Box 3 – La ricerca sostenuta dalla Fondazione, un riferimento per la comunità scientifica internazionale

Il progetto “Ruolo delle cellule mieloidi nella progressione tumorale: identificazione di nuovi bersagli terapeutici” – condotto nei laboratori dell’Università degli Studi del Piemonte Orientale in collaborazione con l’Università degli Studi di Milano e l’Università degli Studi di Torino, rif. 2009-2455, contributo €510.000 – ha consentito al gruppo di ricerca guidato dal Professor Antonio Sica di caratterizzare il coinvolgimento di alcune molecole espresse dalle cellule mieloidi nella patogenesi del tumore. In particolare, è stato approfondito il ruolo di 2 proteine: il fattore di trascrizione nucleare NF-κB di cui è stata identificata la sub-unità responsabile dell’attivazione dei cosiddetti “Macrofagi Associati a Tumore”, cellule che promuovono appunto la crescita tumorale (subunità p50) e la protein chinasi PI3K che viene attivata da vie di segnalazione pro-tumorali nelle cellule mieloidi. Grazie al contributo della Fondazione, i ricercatori hanno generato un nuovo modello murino per studiare meglio il ruolo delle molecole identificate nelle cellule colpite dal tumore. Il modello sperimentale generato è stato utilizzato per analizzare il profilo di espressione genica dei macrofagi durante l’epatocarcinogenesi e selezionare nuove molecole di potenziale rilevanza diagnostica/prognostica, che saranno oggetto di ricerche traslazionali. Inoltre, i ricercatori hanno sviluppato inibitori delle proteine caratterizzate nel progetto, per un futuro utilizzo sia in ambito di ricerca di base per chiarire ancora meglio i meccanismi molecolari e le vie di segnale alla base della neoplasia, sia per lo sviluppo di futuri approcci terapeutici. I risultati prodotti grazie al contributo della Fondazione sono confluiti in 14 pubblicazioni scientifiche, tra le quali ricordiamo in particolare il seguente articolo apparso sulla prestigiosa rivista medica *Journal of Clinical Investigation*: Sica A. *et al.*, Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *JCI* 122, 787-795 (2012). Tale pubblicazione risulta in assoluto la più citata tra quelle generate grazie al contributo della Fondazione, con complessive 1.657 citazioni, 21 volte la media delle citazioni raccolte dagli altri documenti dello stesso tipo pubblicati nello stesso anno sulla stessa rivista scientifica e 16 volte la media delle citazioni raccolte dalle altre pubblicazioni del medesimo anno nel medesimo settore. Inoltre i ricercatori hanno presentato e discusso i dati ottenuti in occasione della partecipazione a 7 convegni internazionali, tra cui si menziona il workshop *Physical biology of Cancer* della European Molecular Biology Organization (EMBO), organizzato a Torino il 30 luglio 2013.

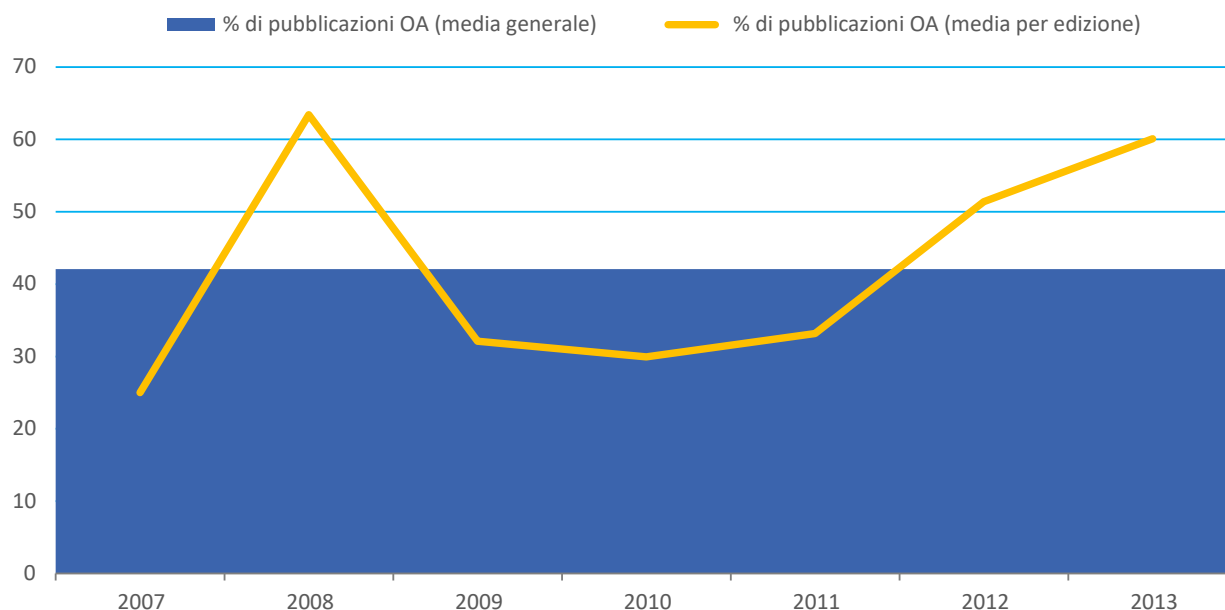
prodotti nell’ambito delle ricerche finanziate trovino diffusione in modalità *open access* (Fondazione Cariplo, 2012). È quindi interessante analizzare le pubblicazioni prodotte grazie al contributo della Fondazione anche in relazione a tale aspetto. La figura 2.7 riporta il valore medio di pubblicazioni fruibili in modalità *open access* per anno di Bando, mentre la figura 2.8 illustra le modalità prescelte per favorire l’accesso aperto.

Come illustrato nella figura 2.8, tra le modalità prescelte per garantire la fruizione libera delle pubblicazioni predomina largamente la pubblicazione su riviste *open access*, indicata nel 84% dei casi. Le altre modalità, benché meno dispendiose per il ricercatore, sono state utilizzate raramente, verosimilmente per scarsa conoscenza da parte dei ricercatori della disponibilità di *repository* dove far confluire le pubblicazioni. Infine, solo nel 14,3% dei casi sono stati resi disponibili libe-

ramente dati e meta-dati relativi alle sperimentazioni oggetto delle pubblicazioni.

Accanto alle pubblicazioni scientifiche, l’altra modalità tipica per promuovere la circolazione dei risultati delle ricerche nella comunità scientifica è rappresentata dalla partecipazione a convegni, con presentazione di *poster* e/o interventi orali. Complessivamente i progetti analizzati hanno presentato i propri risultati in occasione di 1.438 partecipazioni a congressi, nazionali o internazionali, con una media di circa 5 per progetto. La figura 2.9 mostra la distribuzione di tale riscontro per anno di Bando, mentre la figura 2.10 illustra le modalità di accesso a tali convegni e la tipologia di contributo proposto. In particolare, emerge che nel 68,4% le presentazioni sono frutto di un’autocandidatura dei ricercatori, mentre nel restante 31,6 si è trattato di una presentazione su invito. Tra le modalità di presentazione si riscontra una distribuzione pressoché omoge-

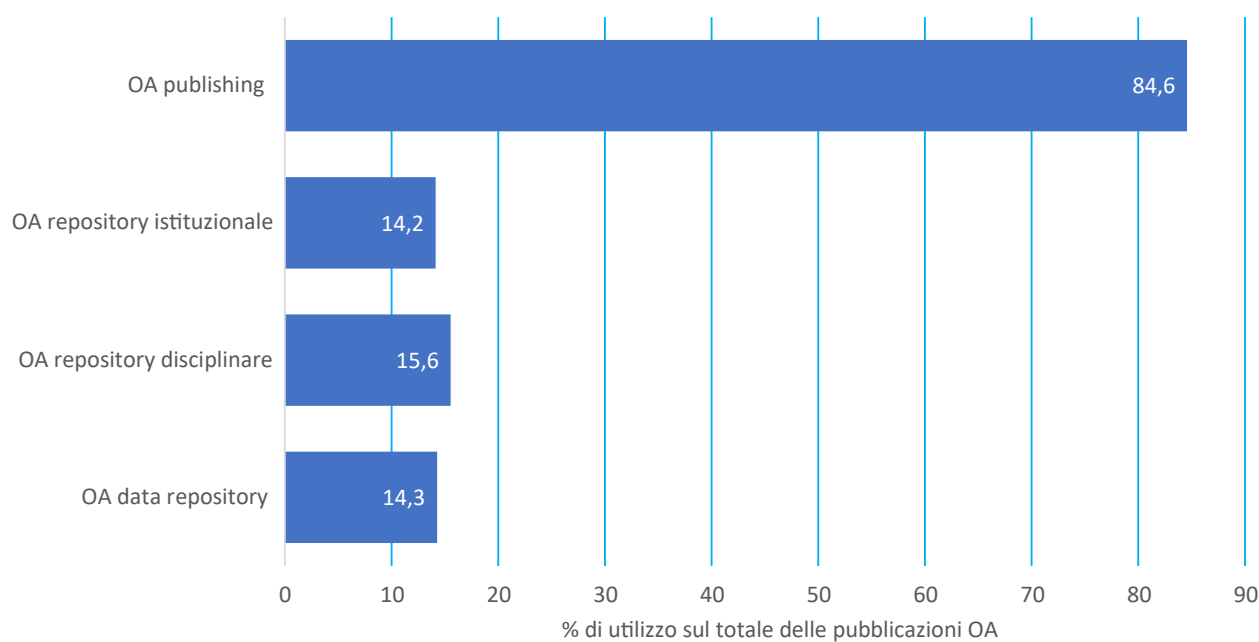
Figura 2.7 – Pubblicazioni scientifiche *open access* per edizione del Bando*



Nota: * Il dato è disponibile solo per 117 progetti censiti a partire dal 2013.

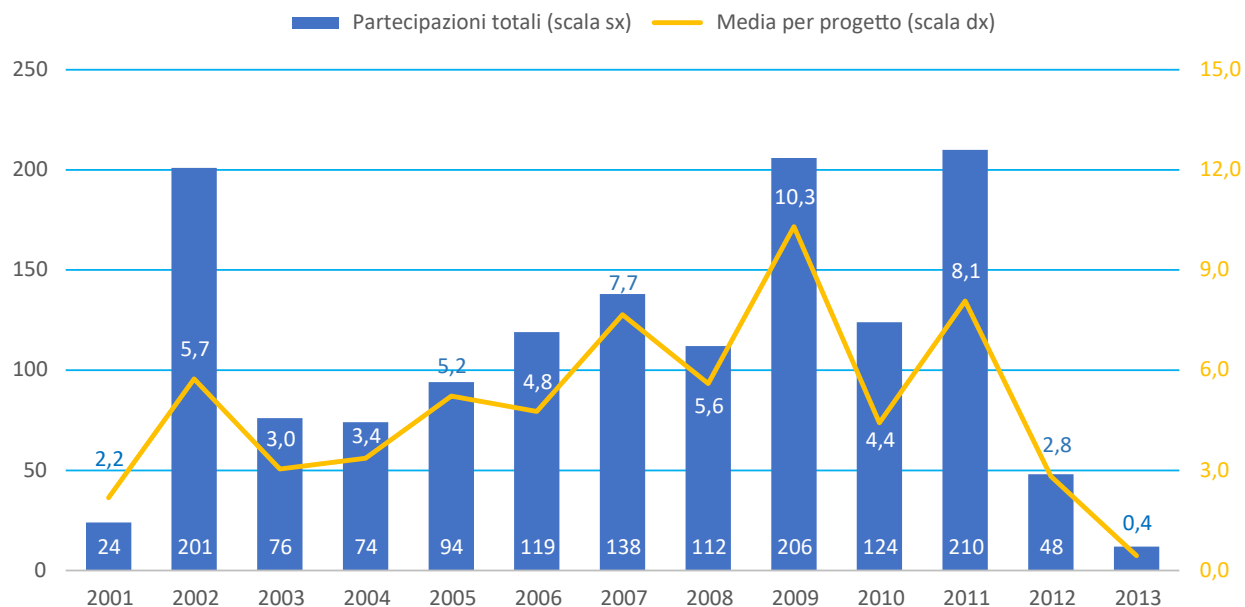
Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Figura 2.8 – Modalità di fruizione *open access**

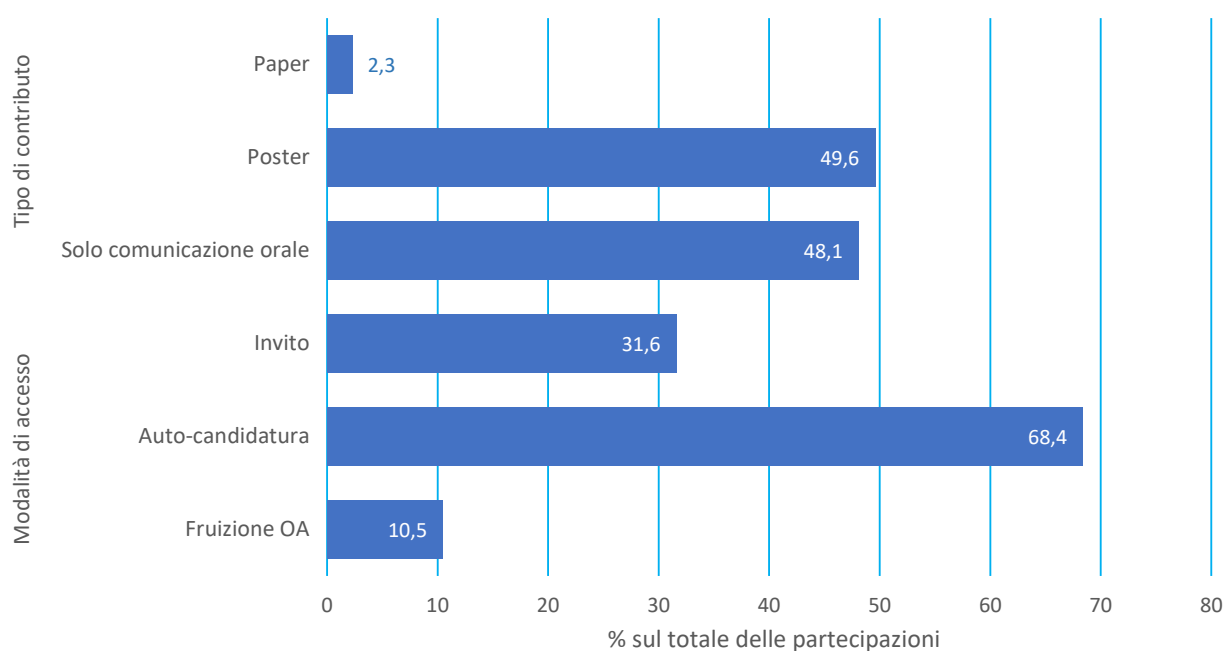


Nota: * Il dato è disponibile solo per 117 progetti censiti a partire dal 2013.

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Figura 2.9 – Partecipazione a convegni scientifici per edizione del Bando

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Figura 2.10 – Modalità di accesso ai convegni scientifici*

Nota: * Dati disponibili solo per 117 progetti censiti a partire dal 2013.

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

nea tra presentazione orale e presentazione di poster. Questi ultimi rappresentano più frequentemente la modalità di accesso ai convegni per i ricercatori più giovani nei *team* proponenti, che hanno così modo di confrontarsi con altri ricercatori in occasione delle sessioni dedicate alla visione dei *poster*, previste in quasi tutti i convegni scientifici. Le presentazioni orali, soprattutto se su invito, sono al contrario attribuibili ai ricercatori *senior*, tipicamente i responsabili scientifici dei progetti. Infine, nel 10,5% dei casi gli atti del congresso sono stati resi fruibili in modalità libera.

I risultati prodotti nell’ambito delle ricerche sostenute dalla Fondazione sono stati oggetto di comunicazione anche nei confronti del largo pubblico. Questo si è verificato in 341 casi, prevalentemente attraverso passaggi su quotidiani (34,5% dei casi). Rilevanti appaiono comunque anche i passaggi su siti web (25,9% dei casi) e radiofonici (22,5% dei casi). Per quanto concerne la tipologia di contributo, la modalità più frequentemente riportata è la pubblicazione di un articolo (indicata nell’82,9% dei casi). La figura 2.11 illustra la distribuzione degli interventi divulgativi per tipologia di media

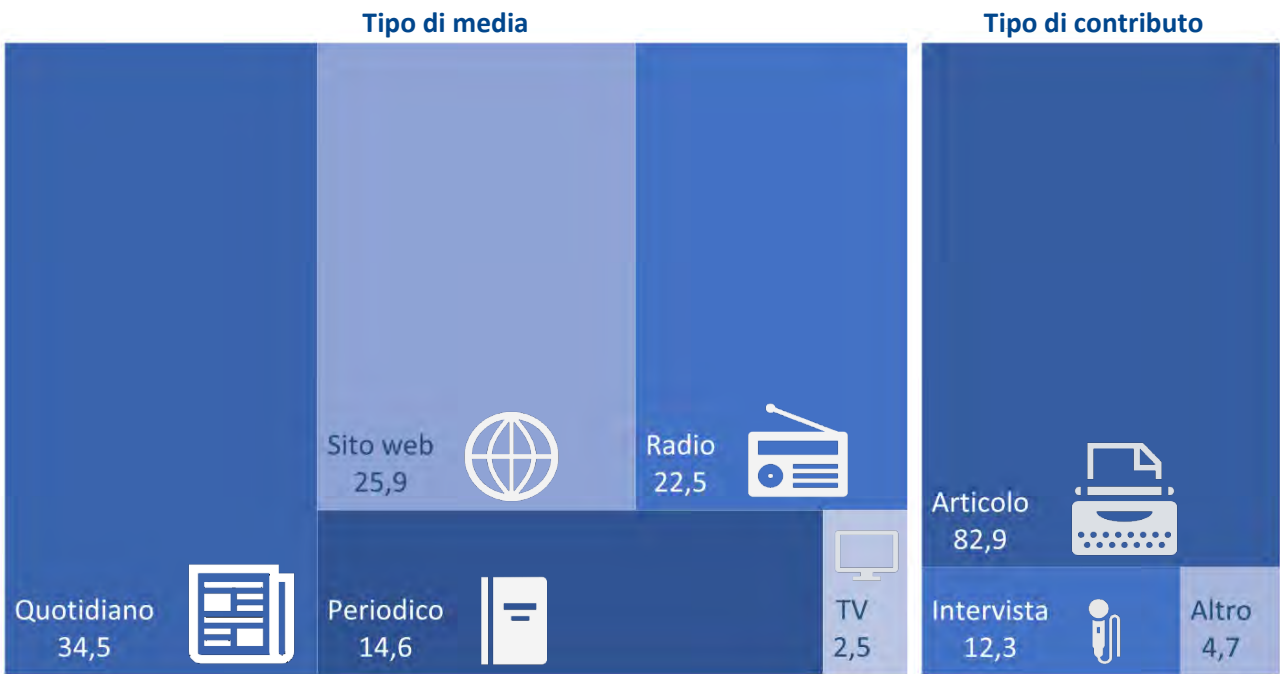
utilizzato e tipologia di contributo. Il box 4 illustra un progetto i cui risultati sono stati disseminati alla società civile nell’ambito di media nazionali e locali, contribuendo alla diffusione del contenuto del progetto e del valore della ricerca finanziata dalla Fondazione.

2.3.2 Brevetti, trasferimento di know-how e tecnologie

Benché il Bando si proponesse di sostenere le prime fasi del processo di ricerca (ricerca di base), in alcuni casi si è assistito alla produzione di risultati e applicazioni valorizzati attraverso il deposito di un brevetto e al trasferimento di *know-how* al sistema delle imprese.

Come illustrato nella tabella 2.3, 30 prodotti sono stati brevettati (o erano in corso di brevettazione al momento della rilevazione) nell’ambito di 26 progetti (pari a circa il 9% dei progetti analizzati). Sulla base della *policy* della Fondazione in tema di tutela della proprietà intellettuale, efficace dal 1 gennaio 2007 (Fondazione Cariplo 2011), tutte le organizzazioni finanziate nell’ambito dei Bandi dell’Area Ricerca riconoscono alla Fondazione un diritto di contitolarità

Figura 2.11 – Ripartizione degli interventi divulgativi



Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Box 4 – Un gene sentinella per riconoscere ed eliminare le cellule tumorali

Il progetto “Novel Oncogenic Targets for the Treatment of Multiple Myeloma” – condotto presso i laboratori della Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, in collaborazione con il centro Lipper per la ricerca e la cura del mieloma multiplo presso il Dana Farber Cancer Institute della Harvard Medical School di Boston, MA (rif. 2009-2698, contributo €379.000) – ha consentito al gruppo di ricerca guidato dal Professor Giovanni Tonon di identificare il meccanismo attraverso il quale le cellule tumorali del sangue sfuggono ai controlli che prevengono la relativa proliferazione indisturbata, causando malattie quali leucemie, mielomi e linfomi. In particolare, i ricercatori hanno individuato un gene “sentinella” che, se riattivato, riconoscerebbe le cellule tumorali in crescita incontrollata e ne indurrebbe la morte cellulare (apoptosi). Il gene, denominato YAP1, abitualmente induce la morte cellulare dopo danno al DNA ma risulta inattivato nelle cellule tumorali, che in tal modo riescono a proliferare indisturbate. L’inattivazione di un altro gene che controlla YAP1 porta alla sua riattivazione, inducendo la morte delle cellule tumorali. Tale scoperta ha avuto notevole risonanza presso la comunità scientifica, grazie alla pubblicazione sulla prestigiosa rivista internazionale *Nature Medicine*: Cottini F. *et al.*, Rescue of Hippo coactivator YAP1 triggers DNA damage-induced apoptosis in hematological cancers. *Nature Medicine* 20, 599-606 (2014). Le analisi bibliometriche indicano che il documento ha raccolto ben 72 citazioni, risultando largamente più citato rispetto all’insieme delle pubblicazioni apparse nello stesso anno in quel settore, con un rapporto tra citazioni effettive e citazioni attese pari a 5,86. Anche a seguito di tale pubblicazione, i risultati sono inoltre stati oggetto di divulgazione alla società civile, attraverso articoli apparsi su diverse testate non specialistiche tra cui *La Repubblica* e *Il Corriere della Sera*. Proprio grazie ai risultati conseguiti nell’ambito del progetto sostenuto dalla Fondazione, il team guidato dal Professor Tonon ha ricevuto un finanziamento dalla *charity* statunitense “Leukemia and Lymphoma Society” per l’identificazione di nuovi farmaci che agendo sul meccanismo identificato possano rappresentare una cura per i tumori ematologici. Il contributo della Fondazione è stato quindi fondamentale per la produzione di risultati di base che hanno aperto ulteriori sperimentazioni in campo traslazionale.

Tabella 2.3 – Percorsi di brevettazione e trasferimento tecnologico

	N.	% sul totale dei progetti	% sul totale dei brevetti
Percorsi di brevettazione			
Progetti con brevetti	26	9	
Prodotti brevettati/in brevettazione	30		
di cui:			
In valutazione presso TTO o Comitato di Ateneo	3		10,0
In valutazione presso UIBM	4		13,3
In valutazione presso EPO	11		36,7
Registrato presso UIBM	4		13,3
Registrato presso EPO	8		26,7
Trasferimento tecnologico			
Commesse esterne	37	12,8	
Spin-off*	1	0,9	
Trasferimento dei risultati al sistema delle imprese*	4	3,6	

Nota: *dato disponibile solo per 111 progetti conclusi con relazione a saldo censiti a partire dal 2013.

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

sui brevetti ottenuti nel corso dello svolgimento delle ricerche supportate. Il diritto alla contitolarità non implica pretese patrimoniali da parte della Fondazione, bensì è funzionale a garantire un presidio in tutte le fasi di valorizzazione del brevetto. Le organizzazioni infatti sono tenute a perseguire una politica di gestione etica, nel rispetto della “Convenzione per la salvaguardia dei diritti dell’Uomo e delle libertà fondamentali” e a re-investire almeno il 50% dei proventi generati dal primo atto di effettivo sfruttamento dell’innovazione prodotta in attività di ricerca e sviluppo.

La stessa tabella rende conto anche delle attività di trasferimento tecnologico conseguenti ai progetti finanziati. Nel complesso, circa il 13% dei progetti analizzati ha acquisito commesse esterne legate alle competenze e conoscenze maturate nel corso del progetto, il 3,6% ha direttamente trasferito risultati, prototipi o brevetti

al sistema delle imprese, mentre solo in 1 caso le conoscenze acquisite hanno generato uno *spin-off*.

Il box 5 e il box 8 illustrano due casi di trasferimento di *know-how* al sistema delle imprese, mentre i progetti presentati nei box 1 e 6 riportano, tra l’altro, due casi di valorizzazione brevettuale delle applicazioni prodotte. Nel considerare le ricadute applicative dei progetti sostenuti da un Bando che opera nel campo della biomedicina, appare ancora più rilevante considerare l’impatto generato dal trasferimento dei risultati prodotti all’ambito clinico, spesso facilitato dalla collaborazione dei ricercatori di base con i medici, come peraltro sollecitato dalla Fondazione nelle ultime edizioni del Bando. A tale proposito, il box 6 riporta l’esempio di un progetto che ha prodotto risultati interessanti, sia dal punto di vista della collaborazione tra discipline diverse, sia in termini traslazionali.

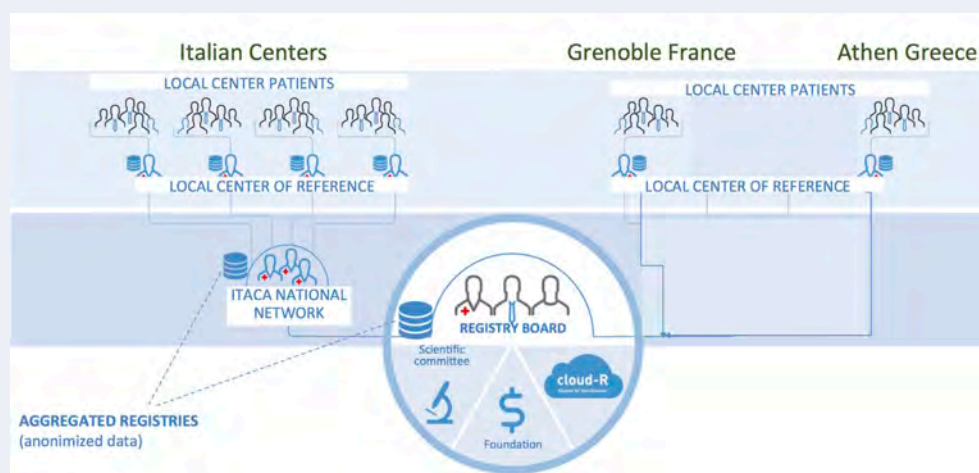
Box 5 – Ricerca e industria unite contro l’emicrania

Il progetto “Nuove basi molecolari per l’emicrania: ruolo del sistema purinergico e di mediatori del dolore nella comunicazione fra neuroni sensoriali e cellule neuro-infiammatorie nel ganglio trigemino” – condotto nei laboratori dell’Università degli Studi di Milano, in collaborazione con la Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati di Trieste (rif. 2011-0505, contributo €140.000) – ha consentito alla Prof. Abbracchio e al suo team, guidato dalla Dott. Stefania Ceruti, di approfondire i meccanismi molecolari alla base dell’emicrania in modelli sperimentali preclinici, arrivando a dimostrare le potenzialità di un recettore espresso dalle cellule gliali del trigemino quale nuovo bersaglio per lo sviluppo di farmaci anti-emicranici. L’emicrania colpisce circa il 15% degli adulti nel mondo occidentale ed è stata inserita dall’Organizzazione Mondiale della Sanità tra le 20 patologie più disabilitanti, a causa degli enormi costi personali e sociali. In Italia, ne soffrono cronicamente circa 7 milioni di persone, soprattutto donne nell’età adulta attiva (25-50 anni), ma purtroppo un numero significativo di pazienti emicranici è insensibile alle terapie attuali. L’identificazione di un meccanismo alternativo all’attuale visione che prevede l’associazione dell’emicrania a una disfunzione dei neuroni a livello cerebrale è quindi fondamentale per lo sviluppo di nuovi approcci di cura a vantaggio di questi pazienti.

Tra le ricadute prodotte grazie al contributo della Fondazione si registra l’attrazione di finanziamenti addizionali e l’instaurarsi di proficue interazioni con aziende farmaceutiche, per l’ulteriore implementazione e sfruttamento dei risultati prodotti. In particolare, parte dei ricercatori che hanno lavorato al progetto sono stati coinvolti in un network europeo, coordinato dal Leiden University Medical Center, Netherlands, cui è stato assegnato un finanziamento complessivo di €5.996.726 da parte della Commissione Europea nell’ambito del VII Programma Quadro (rif. progetto EUROHEADPAIN), proprio per proseguire lo studio dei meccanismi molecolari alla base del dolore emicranico, combinando ricerca di base e clinica, con l’obiettivo di identificare nuovi biomarcatori periferici da impiegare nel monitoraggio dell’evoluzione della malattia e della relativa risposta al trattamento prescelto. Inoltre, il progetto è stato inserito sulla piattaforma InnovationFlow, concepita e gestita dalla Società Italiana di Farmacologia e promossa da Farindustria, per favorire l’incontro tra i ricercatori e l’industria e facilitare collaborazioni per la valorizzazione dei risultati prodotti in ambito accademico (<http://www.innovationflow.it/>). Tra gli sviluppi più interessanti in questo ambito si menziona il coinvolgimento dell’azienda farmaceutica Astra Zeneca, che ha fornito ai ricercatori l’unica molecola attualmente disponibile in grado di bloccare selettivamente il recettore identificato dai ricercatori.

Box 6 – Un registro che unisce medici e pazienti

Il progetto “Molecular and Cellular Bases of Serpin Conformational Diseases” – condotto nei laboratori dell’Università degli Studi di Milano presso l’Ospedale L. Sacco, in collaborazione con la Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo di Pavia, l’Università degli Studi di Brescia e l’Istituto di Biofisica del CNR (rif. 2013-0967, contributo €350.000) – ha consentito ai ricercatori coordinati dalla Dott. Sonia Caccia di approfondire i meccanismi alla base di un gruppo di malattie genetiche rare collettivamente chiamate serpinopatie, perché accomunate da difetti in una famiglia di proteine, le serpine, coinvolte in diversi processi fisiologici. Benché ciascuna serpinopatia sia caratterizzata da uno specifico quadro clinico, è possibile identificare nelle peculiari proprietà strutturali delle serpine una base molecolare comune. Il *team* di ricerca si è concentrato in particolare sulla caratterizzazione strutturale e dinamica del processo di polimerizzazione (aggregazione) delle serpine in vitro e sul ruolo che questo riveste nella patogenesi delle serpinopatie, attraverso lo studio di modelli cellulari di malattia. A tale fine è stato necessario integrare competenze multidisciplinari complementari, con il coinvolgimento di genetisti, biofisici, biologi cellulari e medici. Tra le serpinopatie analizzate nel progetto rientra l’angioedema ereditario, una patologia caratterizzata dalla comparsa di tumefazioni della cute, e delle mucose degli organi interni, con esiti anche fatali. La serpina geneticamente mutata in questa patologia (denominata C1 inibitore) è cruciale nella regolazione di due sistemi enzimatici che regolano la risposta. L’opportunità concessa dal contributo della Fondazione di integrare competenze multidisciplinari complementari ha consentito di affrontare il significato della variabilità genetica in termini di fenotipo clinico. Sono state caratterizzate le conseguenze molecolari e funzionali di un certo numero di varianti della serpina, accoppiandole a una dettagliata caratterizzazione clinica, attraverso la creazione di un registro di malattia, per una raccolta dati prospettica. Il Registro è stato concepito nell’ambito di una rete italiana denominata ITACA (*Italian Network for C1 Inhibitor Angioedema*) ed è successivamente evoluto in registro internazionale (*Global Hereditary Angioedema Registry*). Il Comitato di Direzione del registro è presieduto dal Prof. Marco Cicardi, direttore del Centro Studi Angioedema presso l’ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano e membro del *team* di ricerca del progetto. La struttura del Registro, che compendia dati prospettici inseriti sia da medici che da pazienti, si propone di raggruppare questi ultimi sulla base del relativo fenotipo clinico, verificando successivamente il peso delle varianti genetiche all’interno dei diversi gruppi. Caratteristica di tale Registro è il contributo complementare di medici e pazienti, sia in termini di inserimento dati che di gestione vera e propria. A coordinamento del Registro un comitato costituito da rappresentanti dei medici che lavorano nei centri di riferimento e da rappresentanti delle associazioni di pazienti con angioedema ereditario (*Registry Board*). Per le malattie rare come l’angioedema ereditario il coinvolgimento del paziente è fondamentale per superare la scarsa conoscenza della malattia e per reclutare la massa critica di dati che consente l’avanzamento delle conoscenze scientifiche e lo sviluppo di nuove terapie. Il registro è nato come strumento per correlare le diverse variabili che caratterizzano l’angioedema ereditario. Anche se ancora non è stato identificato un meccanismo univoco per definire come la variabilità genetica influenzi l’espressione clinica della malattia, è intuitivo che questo debba avvenire. A seconda della modificazione introdotta nel gene codificante la serpina, le varianti che ne risultano possono modificare i meccanismi di trascrizione, traduzione o trasporto intracellulare e possono anche interferire sulla funzione della controparte (allele) normale del gene. Obiettivo di lungo termine dei ricercatori è accoppiare le variabilità, così da sviluppare approcci di cura personalizzati.



Struttura del Registro internazionale dell’angioedema ereditario (Global Hereditary Angioedema Registry) – Immagine adattata di Cicardi M.

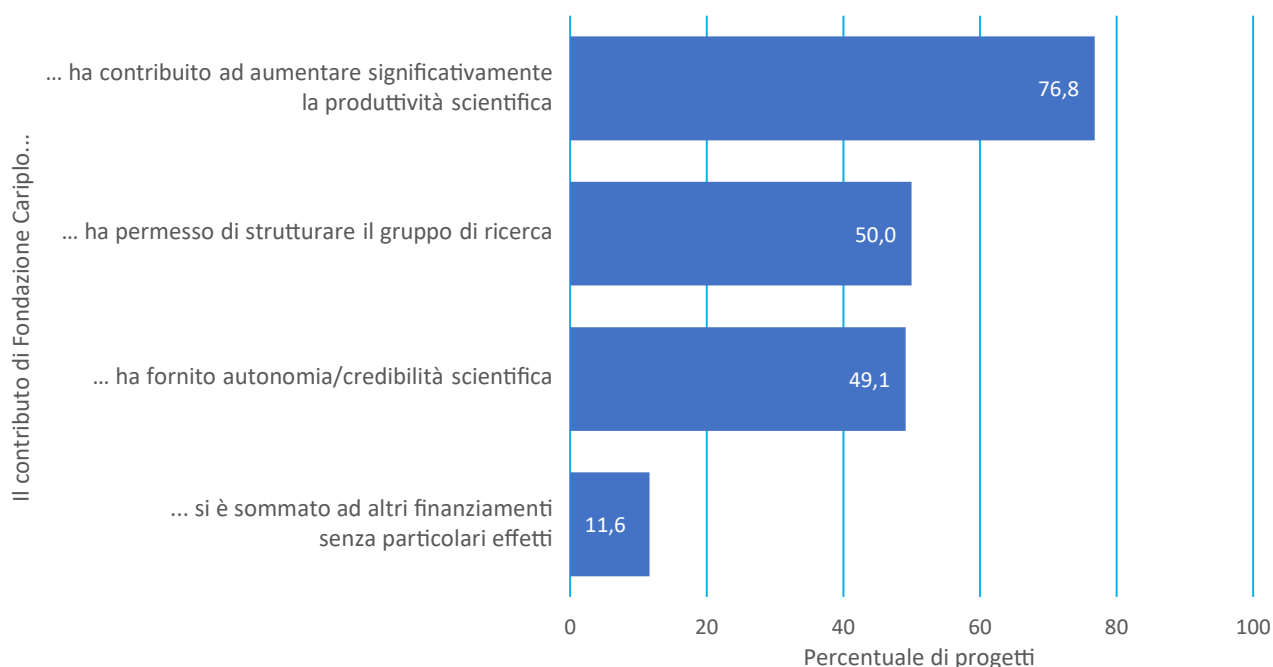
2.3.3 Inserimento di giovani e supporto ai percorsi di carriera

Attraverso il sostegno ai progetti di ricerca, la Fondazione ha inteso integrare obiettivi di natura squisitamente scientifica con obiettivi di carattere formativo. I progetti finanziati rappresentano, infatti, se congegnati in tale ottica, un'importante occasione di crescita intellettuale e professionale per i giovani ricercatori coinvolti. Inoltre, il coordinamento di ricerche a carattere interdisciplinare, in collaborazione tra unità operative spesso distanti anche dal punto di vista geografico, si è tradotto in alcuni casi in avanzamenti di carriera anche per il responsabile scientifico, in particolare nei 12 progetti condotti da giovani responsabili scientifici *under 35* (v. tabella 2.2). A tale proposito, la figura 2.12 riporta il quadro della percezione dell'impatto del finanziamento sulla propria carriera da parte dei responsabili scientifici dei progetti analizzati. Come si può notare, circa il 77% dei responsabili interpellati afferma che il contributo della Fondazione ha contribuito a incrementare significativamente la propria produttività scientifica, mentre circa il 50% ritiene che abbia fornito autonomia e credibilità

scientifica e abbia permesso di strutturare il gruppo di ricerca. Il box 8 illustra l'esempio di una giovane responsabile di progetto che ha beneficiato del contributo della Fondazione, evidenziandone sia le ricadute scientifiche che l'impatto prodotto sulla propria carriera.

La tabella 2.4 riporta un quadro complessivo delle figure professionali inserite nei *team* di progetto durante lo svolgimento della ricerca e l'eventuale permanenza presso il medesimo *team* alla chiusura del progetto finanziato dalla Fondazione. Complessivamente sono 1.285 le persone che sono state contrattualizzate per lo svolgimento dei 284 progetti analizzati per cui questo dato è disponibile, con una media di 4,5 figure reclutate per progetto finanziato. Trasformando tale valore in equivalenti a tempo pieno, le 1.285 unità si riducono a circa la metà, con una media di circa 2 figure reclutate a tempo pieno per progetto finanziato. Questo indica che, in media, le figure reclutate non hanno lavorato al progetto per l'intera sua durata. Esaminando la tipologia dei contratti, le categorie più rappresentate sono gli assegnisti di ricerca post laurea (32% delle figure reclutate) e post dottorato (29% delle figure

Figura 2.12 – Effetto percepito del finanziamento della Fondazione Cariplo sulla carriera del responsabile scientifico



Nota: * Dato disponibile solo per 111 progetti conclusi con relazione a saldo censiti a partire dal 2013.

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

reclutate). Sempre dalla tabella 2.4, si rileva che nel 65,5% dei casi le persone reclutate hanno proseguito la collaborazione con il *team* di ricerca che li ha ospitati,

anche oltre la relativa conclusione. Nei box 7 e 8 si illustrano due casi in cui le ricadute per i giovani ricercatori coinvolti sono state particolarmente significative.

Tabella 2.4 – Risorse umane impegnate nei progetti*

Persona/qualifica	Persone reclutate per il progetto		Equivalenti tempo pieno		Persone rimaste nel <i>team</i> di ricerca al termine del progetto	
	V.A.	Media	V.A.	Media	V.A.	% sul totale delle persone inserite
Assegni/borse per laureati	416	1,5	165	0,6	257	61,8
Borse di dottorato	163	0,6	88	0,3	100	61,5
Assegni/borse post doc	372	1,3	171	0,6	265	71,2
Ricercatore	96	0,3	47	0,2	75	78,2
Tecnico di laboratorio	94	0,3	46	0,2	57	60,8
Altro	144	0,5	40	0,1	89	61,5
Totale	1.285	4,5	556	1,9	842	65,5

Nota: * Dato disponibile solo per 284 progetti conclusi con relazione a saldo.

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Box 7 – Le molecole che combattono i tumori

Il progetto “Inhibitors of Apoptosis Proteins (IAPs) as anticancer therapeutics” – condotto nei laboratori della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, in collaborazione con l’Università degli Studi di Milano e il Consorzio Interdisciplinare Studi Biomolecolari e Applicazioni Industriali, rif. 2009-2534, contributo €403.000 – ha consentito al Professor Domenico Delia di approfondire i meccanismi di regolazione dei processi di morte cellulare (apoptosi) che risultano bloccati nelle cellule cancerose. La resistenza all’apoptosi delle cellule del tumore, oltre a promuovere lo sviluppo e la progressione tumorale, rappresenta una delle cause del fallimento delle terapie antitumorali, che spesso agiscono proprio attivando l’apoptosi. Tra i principali risultati prodotti nel corso del progetto si evidenzia in particolare lo sviluppo di nuovi composti in grado di interagire con le proteine coinvolte nella regolazione dei processi apoptotici (Inhibitor of Apoptosis Proteins o IAPs) così da ri-attivare tale risposta difensiva delle cellule contro la proliferazione tumorale. Le molecole sono state disegnate modulando la struttura della proteina che lega le IAPs (ligando naturale/proteina SMAC). Due composti una volta sintetizzati si sono rivelati particolarmente promettenti nei test condotti in vitro e nei modelli animali che riproducono il tumore umano, aprendo la strada per una possibile sperimentazione come trattamento singolo, o in combinazione con altri chemioterapici, per la cura di tumori caratterizzati da inibizione del processo apoptotico fisiologico. A seguito del progetto è stato depositato un brevetto – rif. “New homo- and heterodimeric SMAC mimetic compound as apoptosis inducers” PCT/IB2012/000297 del quale la Fondazione Cariplo in base alla *policy* brevetti è risultata co-titolare. Nell’autunno 2014 il brevetto è stato ceduto a un’azienda tedesca – BioNTech AG – dalla quale Fondazione Cariplo ha ottenuto il rispetto dei criteri di gestione etica previsti nella propria *policy*. È importante evidenziare come il progetto abbia prodotto ricadute positive anche con riferimento ai giovani ricercatori coinvolti, che hanno potuto beneficiare di un ambiente di ricerca interdisciplinare e di brevi periodi all’estero. In particolare, si cita il caso del dottor Daniele Lecis che ha potuto spendere 2 mesi del periodo dedicato al progetto presso l’Imperial College di Londra dove ha collaborato alla valutazione dell’attività dei composti sintetizzati nel progetto in combinazione con altri farmaci potenzialmente in grado di ottimizzarne l’azione antitumorale. La Dott. Annalisa Conti invece, proprio grazie alla partecipazione al progetto, ha successivamente vinto una borsa di studio annuale della Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro per lavorare all’University College di Londra sull’attività dei composti analizzati in contesto metastatico.

Box 8 – Da giovane ricercatrice a professore universitario

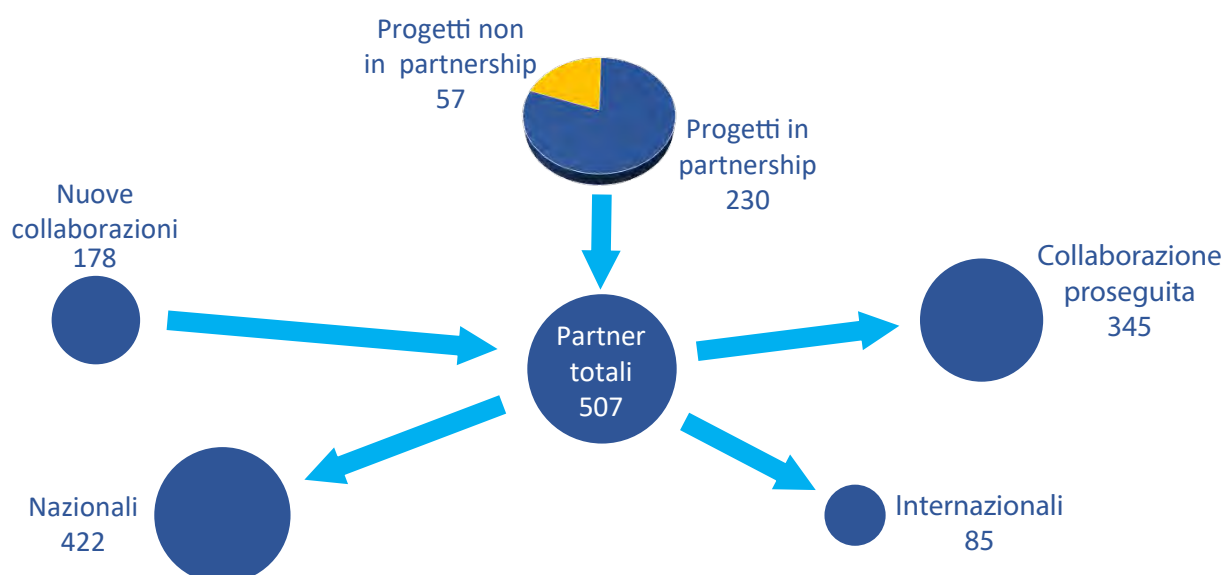
Il progetto “Outer membrane biogenesis in Gram negative bacteria as a target for innovative antibacterial drugs” – condotto nei laboratori dell’Università degli Studi di Milano-Bicocca, in collaborazione con l’Istituto di Tecnologie Biomediche del CNR e l’Università degli Studi di Milano (rif. 2010-0653, contributo €350.000) – ha consentito alla Dott. Paola Sperandeo di identificare una nuova classe di inibitori del trasporto del lipopolisaccaride (LPS) a formare la membrana esterna dei batteri Gram-negativi (tra cui sono rappresentati gli enterobatteri e altri batteri responsabili di infezioni nell’uomo) che potrebbe rappresentare una nuova classe di farmaci antibatterici. Il lipopolisaccaride costituisce un componente essenziale della membrana esterna dei batteri Gram-negativi fondamentale per la relativa sopravvivenza e patogenicità e quindi ottimo candidato target di future terapie farmacologiche. Lo studio ha riguardato l’analisi funzionale e strutturale di alcune proteine chiave implicate nella sintesi di componenti essenziali del LPS e nel suo trasporto verso la membrana esterna. I risultati prodotti hanno attratto l’interesse dell’azienda biotecnologica Ra-Pharma (spin-off farmaceutica di Cambridge, MA), per lo sviluppo di farmaci diretti contro due proteine del macchinario di trasporto del LPS di *P. aeruginosa*, che sono state oggetto di studio nel progetto sostenuto dalla Fondazione. L’azienda si è avvalsa della consulenza del gruppo della Dott. Paola Sperandeo per indirizzare analisi di caratterizzazione di alcune molecole in loro possesso dirette contro il macchinario di trasporto del LPS. Il contatto è avvenuto a seguito della pubblicazione dei risultati prodotti nel progetto. Da sottolineare infatti che al momento della partecipazione al Bando della Fondazione Cariplo la Dott. Sperandeo era una giovane ricercatrice di 32 anni, con una produzione scientifica che comprendeva complessivamente 18 pubblicazioni in un arco di 8 anni di attività di ricerca. Grazie alla realizzazione del progetto la ricercatrice ha potuto incrementare sensibilmente la propria produttività scientifica, con la pubblicazione di ben 7 articoli in soli 30 mesi (figurando come ultimo autore in due tra queste), collezionando complessivamente 84 citazioni, con una media di 12 citazioni per documento. L’aumentata credibilità scientifica derivata dalle pubblicazioni prodotte ha anche consentito alla ricercatrice di instaurare nuove collaborazioni, in particolare con un gruppo di ricerca del Department of Chemistry and Chemical Biology dell’Harvard University per lo studio del complesso macchinario molecolare deputato al trasporto del lipopolisaccaride dal sito di sintesi alla membrana esterna dei batteri. Tale collaborazione ha peraltro consentito a uno dei giovani dottorandi arruolati sul progetto di trascorrere 6 mesi presso il laboratorio straniero, arricchendo ulteriormente il proprio curriculum vitae. In generale, la produzione scientifica e le interazioni internazionali scaturite da questo progetto hanno permesso il consolidamento del *curriculum vitae* della Dott. Sperandeo, che ha ottenuto una posizione da Ricercatore a Tempo Determinato di tipo A (RTD-A) presso l’Università degli Studi di Milano nel 2017 e ha conseguito l’Abilitazione Scientifica Nazionale a professore di seconda fascia per il settore disciplinare della microbiologia nello stesso anno.

2.3.4 Nuove collaborazioni nazionali e internazionali

Come già anticipato, il Bando ha sollecitato la realizzazione di progetti interdisciplinari, grazie alla collaborazione di molteplici unità operative afferenti a diverse organizzazioni di ricerca. Ben 230 progetti sono quindi stati realizzati in *partnership*, con il coinvolgimento complessivo di 570 *partner* e una media di 2,2 per progetto (figura 2.13). Considerato che il Bando ha richiesto esplicitamente la presentazione di progetti in partenariato solo a partire dall’edizione 2008 e che tra i progetti mappati solo 136 sono stati finanziati a partire da quell’anno, tale riscontro rivela come una buona percentuale di responsabili scientifici abbia comunque attivato collaborazioni anche in assenza di un requisito formale, verosimilmente

per assicurare l’integrazione nel *team* di ricerca di competenze addizionali, funzionali alla realizzazione del progetto. La figura mostra anche come nel 35% dei casi si sia trattato di nuove collaborazioni, attivate per la prima volta in occasione della scrittura del progetto da candidare al Bando della Fondazione. La collaborazione è proseguita oltre il termine del progetto nel 68% dei casi. Si può infine notare che circa il 17% dei *partner* attivati erano stranieri. Il box 9 illustra il caso di un progetto che ha ottenuto risultati particolarmente significativi, suggerendo come le collaborazioni interdisciplinari attivate siano state funzionali a produrre ricadute sia in ambito strettamente scientifico che formativo, come emerso anche nel caso illustrato nel box 10.

Figura 2.13 – Le collaborazioni attivate*



Nota: * Dato disponibile solo per 284 progetti conclusi con relazione a saldo.

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Box 9 – Collaborando si impara

Il progetto “Ruoli funzionali del fattore trascrizionale Sox2 nello sviluppo del cervello e nelle cellule staminali neurali” – condotto nei laboratori dell’Università degli Studi di Milano Bicocca, in collaborazione con l’Università degli Studi di Milano (rif. 2010-0673, contributo €157.500) – ha consentito alla Dott. Silvia Nicolis di studiare in un modello murino il ruolo del gene Sox2 nelle cellule staminali neurali e nei neuroni, identificando i meccanismi molecolari alla base dei difetti associati alla sua mutazione. Il gene Sox2 codifica per un fattore trascrizionale che controlla funzioni critiche in vari tipi di cellule nervose, infatti la sua mutazione causa nell’uomo una sindrome che si manifesta con difetti dell’ippocampo, epilessia, problemi motori e cognitivi. I risultati prodotti sono stati oggetto di 8 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali *peer reviewed*, tra le quali si cita una pubblicazione sulla prestigiosa rivista *Nature* (Zhang Y. *et al.*, Chromatin connectivity maps reveal dynamic promoter-enhancer long-range associations. *Nature* 504, 306-310, 2013), che ha raccolto a oggi ben 174 citazioni, risultando largamente più citata rispetto all’insieme delle pubblicazioni apparse nello stesso anno nel medesimo settore, con un rapporto tra citazioni effettive e citazioni attese pari a 10,02. La pubblicazione ha avuto risonanza anche su mezzi di comunicazione non tecnici, con un approfondimento comparso sul portale Scienza in Rete, dedicato alla divulgazione della scienza e alla promozione della cultura scientifica. Inoltre, la realizzazione del progetto ha consentito al *team* guidato dalla Dr.ssa Nicolis di attivare nuove collaborazioni con importanti gruppi esteri presso il National Institute for Medical Research di Londra, il DOE Joint Genome Institute di Walnut Creek (California) e l’Universidad Autónoma di Madrid. Si tratta di collaborazioni proseguite oltre la conclusione del progetto, stante i comuni interessi di ricerca. Le collaborazioni attivate sono state fondamentali per la realizzazione della ricerca e la produzione di risultati di rilevanza scientifica, come dimostrato dalle pubblicazioni prodotte. Queste collaborazioni hanno anche favorito contaminazioni tra gruppi di diversa estrazione disciplinare e geografica che si sono rivelate significative anche per la crescita professionale dei 4 giovani dottorandi e dei 2 ricercatori post dottorato coinvolti, oltre che per 5 studenti che hanno preparato la loro tesi di laurea lavorando su questo progetto (quattro dei quali attualmente dottorandi a Zurigo, Vienna, Strasburgo). Si menziona a que-

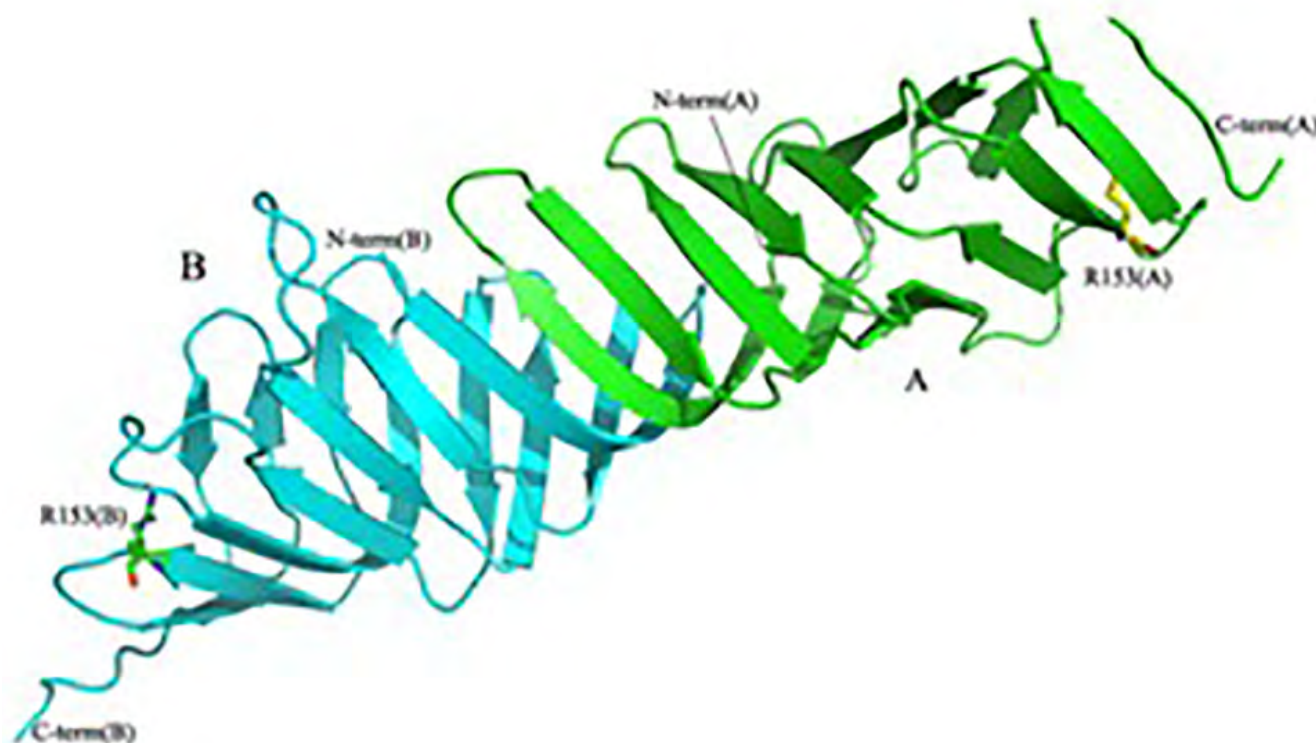
sto proposito l'opportunità formativa concessa alla giovane dottoranda Dott. Jessica Bertolini, che proprio grazie al contributo della Fondazione ha potuto lavorare per 2 mesi presso l'Istituto de Biologia Molecular Severo Ochoa dell'Universidad Autonoma de Madrid, per condurre esperimenti nel modello animale Zebrafish. A seguito di questo primo soggiorno, la giovane dottoranda ha ricevuto, anche grazie ai risultati prodotti nell'ambito del progetto, una borsa EMBO per continuare la collaborazione in Spagna per ulteriori 4 mesi. Allo stesso modo, la Dott. Rebecca Favaro ha speso 3 settimane presso il National Institute for Medical Research, per completare le analisi che hanno permesso di identificare i siti di legame di Sox2 nella cromatina delle cellule staminali neurali. Questo ultimo studio ha rappresentato la base per un'estensione della ricerca sulle "long-range associations", oggetto della pubblicazione su Nature sopra citata. La prosecuzione del lavoro ha dimostrato come la perdita di Sox2 causi profonde alterazioni della rete di interazioni tridimensionali a lunga distanza della cromatina delle cellule neurali, con conseguenti variazioni dell'attività dei geni (i risultati di questo ulteriore avanzamento scientifico saranno oggetto di una nuova pubblicazione, attualmente in fase di revisione su un'importante rivista scientifica *peer reviewed*).

Box 10 – Il valore aggiunto della collaborazione interdisciplinare

Il progetto "T cell RNA signatures in inflammatory bowel diseases" – condotto nei laboratori della Fondazione Istituto Nazionale di Genetica Molecolare, in collaborazione con l'Università di Yale e la Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Policlinico di Milano (rif. 2013-0937, contributo €350.000) – ha consentito al gruppo di ricerca guidato dal Dottor Jens Geginat di approfondire lo studio dei meccanismi alla base delle malattie infiammatorie croniche intestinali, che includono le coliti ulcerose e il morbo di Crohn. Benché le cause siano ancora sconosciute, l'ipotesi più accreditata prevede che tali patologie si verifichino a seguito di una risposta massiva del sistema immunitario intestinale nei confronti della flora batterica qui presente. Il Dottor Geginat è stato reclutato dalla Fondazione Istituto Nazionale di Genetica Molecolare – capofila del progetto – in concomitanza con la realizzazione di un precedente progetto finanziato dalla Fondazione Cariplo nell'ambito del Bando "Reclutamento internazionale di giovani ricercatori" (rif. 2009-3328 "*Tissue engineering upon hematopoietic stem cell transplantation: Developing concepts how to reduce transplant-related mortality*"). Alla base del finanziamento assegnatogli dopo soli 4 anni nell'ambito del Bando Ricerca Medica, oltre alle riconosciute competenze immunologiche e alle conoscenze acquisite nello studio dell'immunità umana e dei micro RNA con funzione regolatoria, ha giocato un ruolo fondamentale la scelta di integrare nel *team* proponente i gruppi del Professor Richard A. Flavell del Dipartimento di Immunobiologia dell'Università di Yale e del Professor Dario Conte, Direttore dell'Unità di Gastroenterologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico di Milano. Il primo ha consentito di integrare competenze di base aggiuntive relative allo studio di modelli murini di colite, mentre il secondo ha apportato competenze cliniche, assicurando l'accesso ai pazienti grazie al coinvolgimento del centro di riferimento italiano per tali malattie.

La collaborazione interdisciplinare realizzata è stata fruttuosa concretizzandosi nella produzione di risultati scientifici di rilievo, pubblicati su prestigiose riviste scientifiche e presentati in occasione di convegni internazionali. Tra le pubblicazioni ricordiamo: Gagliani N. *et al.*, Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature* 513, 221-225 (2008) e Alfen J.S. *et al.*, Intestinal IFN gamma producing type 1 regulatory T cells coexpress CCR5 and programmed cell death protein 1 and downregulate IL-10 in the inflamed guts of patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2018) Epub. I due articoli riportano la dimostrazione che le cellule coinvolte nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali (denominate Th17) possono differenziarsi in cellule anti-infiammatorie (denominate Tr1) al termine dell'infiammazione. Inoltre, i ricercatori hanno dimostrato che le cellule Tr1 possiedono una funzione protettiva che risulta più efficace in assenza di citochine pro-infiammatorie. In futuro, la comprensione dei complessi meccanismi di regolazione dell'infiammazione intestinale da parte di cellule Tr1 e Th17, e viceversa, potrebbe permettere lo sviluppo di terapie più efficaci per curare le malattie infiammatorie intestinali.

Inoltre, la partecipazione al progetto ha consentito ai giovani ricercatori coinvolti di arricchire i rispettivi curriculum e ambire a posizioni indipendenti, come ben esemplificato dal Dottor Gagliani, che ha partecipato al progetto presso l'unità operativa afferente all'Università di Yale, comparando tra l'altro come primo nome nella pubblicazione su Nature prodotta con il contributo della Fondazione, ed è stato successivamente selezionato dall'Università di Amburgo in Germania per una posizione di Professore Ordinario.



Rappresentazione tridimensionale della struttura cristallografica di una delle proteine costituenti il complesso multi-proteico deputato al trasporto del lipopolisaccaride alla membrana esterna dei batteri Gram-negativi (rif. Villa R. *et al.*, J Bact., 2013) – Immagine di Villa R. (rif. Box 8)

2.3.5 Raccolta di nuovi finanziamenti

La realizzazione dei progetti finanziati dalla Fondazione e i risultati prodotti hanno costituito la base per la richiesta di ulteriori finanziamenti da parte di altri finanziatori, che hanno consentito di proseguire la medesima linea di ricerca o di attivare filoni collaterali. La tabella 2.5 riporta i dati relativi a tali finanziamenti, disponibili per 284 progetti che alla data della rilevazione avevano compilato la relazione sui risultati a saldo. Dalla tabella emerge che, nel complesso, i contributi della Fondazione sono stati funzionali alla raccolta di 240 nuovi finanziamenti per 157 progetti, pari a circa il 55% di quelli analizzati, per un ammontare complessivo pari a oltre €63 milioni. Tale riscon-

tro appare significativo se si considera che a questi progetti la Fondazione aveva assegnato contributi pari complessivamente a circa €68 milioni.

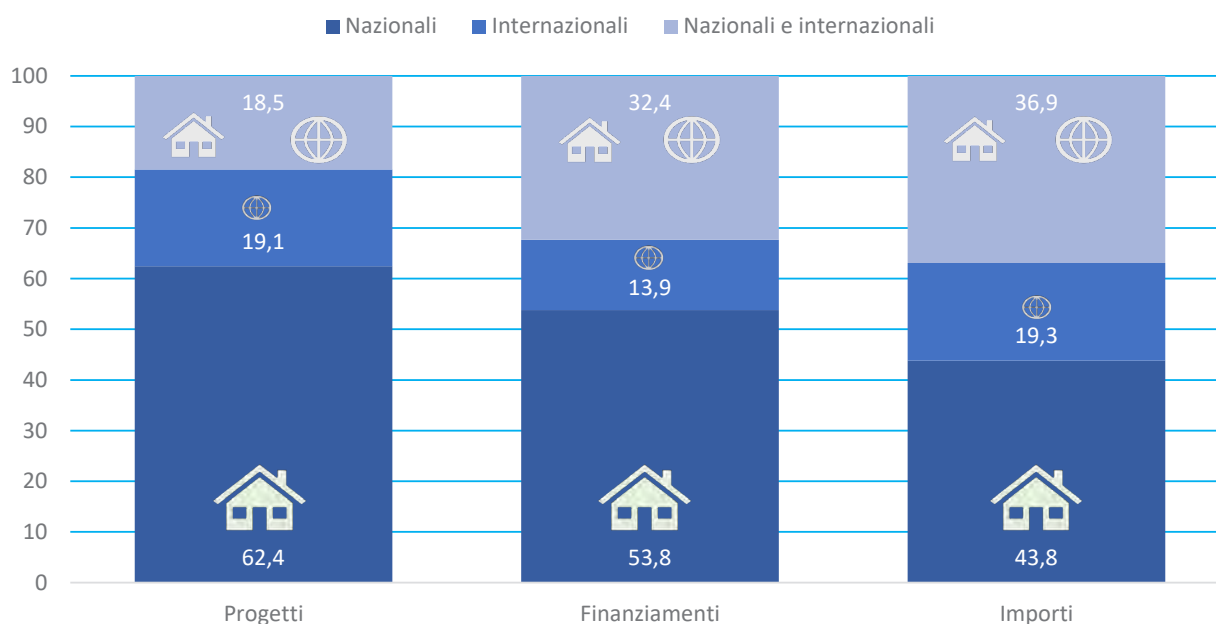
La figura 2.14 approfondisce le fonti dei nuovi finanziamenti raccolti. Più del 62% dei progetti analizzati ha ricevuto supporto da un finanziatore italiano. Anche considerando la natura dei finanziamenti predominano quelli di origine nazionale, che rappresentano oltre il 53% dei nuovi contributi raccolti. Per entità del contributo, viceversa, i finanziamenti più rilevanti sono quelli internazionali e in particolare quelli concessi dalla Commissione Europea, come è accaduto nel caso particolarmente significativo a tale proposito illustrato nel box 11.

Tabella 2.5 – Raccolta di nuovi finanziamenti

Raccolta di nuovi finanziamenti	
Numero di progetti	157
Incidenza sui progetti mappati (%)	55,3
Finanziamenti raccolti	
Numero complessivo	240
Media per progetto	1,5
Importo dei finanziamenti raccolti	
Valore complessivo (€)	63.209.014
Valore medio per progetto (€)	405.186
Raccolta di finanziamenti dell'Unione Europea	
Numero di progetti	18
Valore dei finanziamenti raccolti (€)	16.301.078
Incidenza sul valore complessivo dei nuovi finanziamenti (%)	25,8

Nota: * Dato disponibile solo per 284 progetti conclusi con relazione a saldo.

Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Figura 2.14 – Origine dei nuovi finanziamenti

Nota: * Dato disponibile solo per 284 progetti conclusi con relazione a saldo.

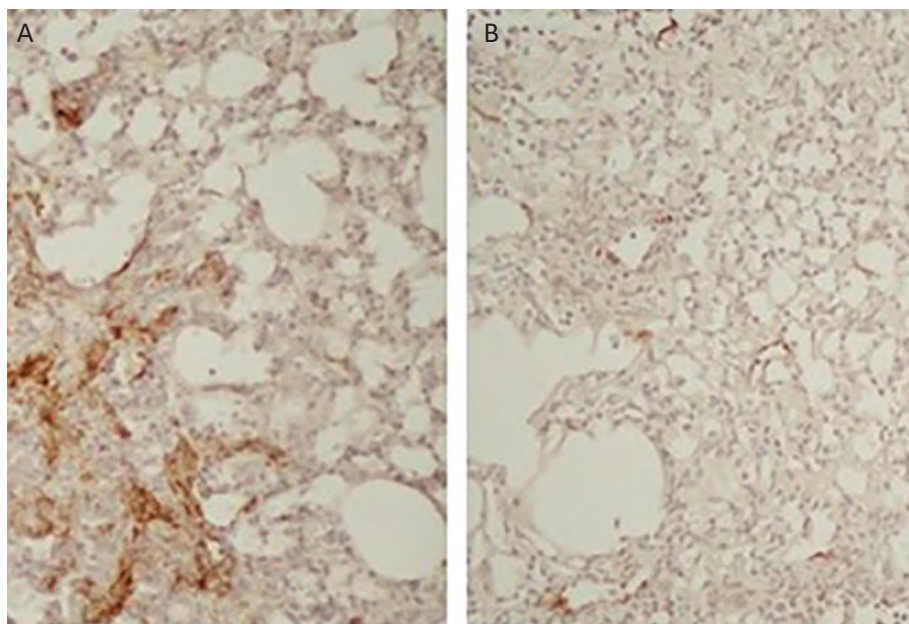
Fonte: Rilevazioni Ren.de.re. e Relazioni sui risultati (2007-2018)

Box 11 – L'effetto leva del contributo della Fondazione Cariplo

In concomitanza con il suo rientro in Italia dopo 5 anni di attività come post-doc presso il Vaccine Research Center dell'NIH di Bethesda (USA), il Dottor Enrico Lugli partecipa con successo al Bando Ricerca Medica della Fondazione Cariplo, aggiudicandosi un contributo per studiare la biologia della ricostituzione del sistema immunitario a seguito di un trapianto di midollo osseo da donatore solo parzialmente compatibile (trapianto aploidentico). Questa pratica è parte integrante del protocollo terapeutico per molti pazienti affetti da leucemie, linfomi e mielomi, e prevede che questi ricevano trasfusioni di cellule staminali ematopoietiche, dopo essere stati sottoposti a chemioterapia. Quest'ultima tuttavia compromette il sistema immunitario del paziente esponendolo a infezioni, oltre che a recidive, che ne possono compromettere la sopravvivenza post-trapianto. L'obiettivo ultimo dei ricercatori guidati dal Dottor Lugli era quindi quello di individuare i meccanismi su cui agire per favorire una rapida ricostruzione del sistema immunitario (rif. 2012-0683, contributo €525.000, titolo progetto "Contribution of T memory stem cells to successful immune recovery in humans following bone marrow transplantation" condotto nei laboratori della Fondazione Humanitas, in collaborazione con l'Unità di Ematologia dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano e il Centro di Ricerca Genomica dell'Università di Modena e Reggio Emilia).

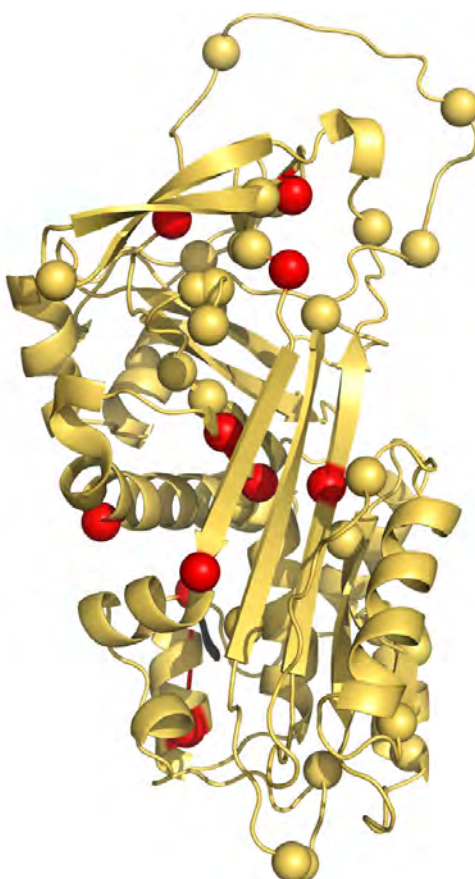
Il contributo della Fondazione è stato fondamentale per generare dati solidi, che hanno rafforzato ulteriormente la credibilità scientifica del ricercatore a livello internazionale e sono stati fondamentali per ottenere nuovi finanziamenti per la prosecuzione degli studi e l'attivazione di nuove linee di ricerca. In particolare, il Dottor Lugli ha ricevuto dalla Commissione Europea il prestigioso finanziamento ERC Starting Grant, in aggiunta a ulteriori finanziamenti da parte della Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, il Ministero della Salute e diversi contratti industriali e farmaceutici, per un totale di oltre €4 milioni. Questi gli hanno permesso di creare un gruppo di ricerca indipendente, che oggi conta 4 post-doc, 3 dottorandi, 2 bioinformatici, 2 tecnici di ricerca e 1 medico oncologo. In particolare, il progetto sostenuto dalla Commissione Europea con €1,5 milioni riguarda proprio l'approfondimento dei risultati prodotti nella ricerca sostenuta dalla Fondazione circa il ruolo di un particolare tipo di cellule T trasferite con il trapianto nella ricostituzione del sistema immunitario. Queste cellule, definite cellule T staminali di memoria, hanno un'elevata potenzialità di crescita e partecipano attivamente alla risposta immunitaria nel paziente. I ricercatori ipotizzano che possano svolgere anche un ruolo protettivo nella ricomparsa della patologia tumorale e prevedono che le nuove conoscenze che verranno generate potranno essere applicate non solo nel contesto del trapianto di midollo, ma anche per l'immunoterapia dei tumori e per le vaccinazioni. I risultati prodotti nell'ambito del progetto della Fondazione sono stati condivisi con la comunità scientifica, confluendo in 7 pubblicazioni scientifiche, che complessivamente sono state citate 336 volte, con una media di 48 citazioni per articolo.

Le analisi bibliometriche indicano che le pubblicazioni risultano mediamente più citate sia rispetto agli altri documenti dello stesso tipo pubblicati nello stesso anno sulle stesse riviste scientifiche, sia rispetto alle altre pubblicazioni del medesimo anno nel medesimo settore. Infatti, il valor medio del rapporto tra citazioni effettive e citazioni attese in base alla rivista scientifica e al settore di riferimento è superiore all'unità, rispettivamente pari a 1,84 e 3,62. Tra le pubblicazioni ricordiamo Roberto A. *et al.*, Role of naive-derived T memory stem cells in T-cell reconstitution following allogeneic transplantation. *Blood* 18, 2855-2864 (2015) e, recentemente, Roberto A. *et al.*, The early expansion of anergic NKG2Apos/CD56dim/CD16neg natural killer cells represents a therapeutic target in haploidentical haematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2018 Apr 26. Inoltre, il Dottor Lugli e i suoi collaboratori hanno presentato i dati prodotti in occasione della partecipazione a 18 convegni, di cui 6 su invito degli organizzatori, e nel corso di diversi seminari tenuti nei maggiori istituti internazionali, tra cui il Memorial Sloan Kettering Cancer Center, la Columbia University, le Università di Zurigo, Losanna e di Oxford e il Karolinska Institutet, a dimostrazione della riconosciuta leadership nel settore.



Riduzione della lesione fibrotica dopo trattamento con cellule isolate da membrana amniotica di placenta umana a termine: il segnale marrone mostra l'espressione del marcatore alpha smooth muscle actin con (dx) e senza (sx) il trattamento – Immagine di Parolini O. (rif. Box 2)

3. LA RILEVANZA SCIENTIFICA DELLE PUBBLICAZIONI



Struttura tridimensionale della serpina C1 inibitore (C1-INH) con evidenza delle mutazioni riscontrate nei pazienti affetti da angioedema ereditario seguiti nell'Ambulatorio di riferimento presso l'Ospedale Luigi Sacco di Milano (sfere). In rosso le mutazioni studiate nel progetto finanziato dalla Fondazione con il coordinamento della Dr.ssa Caccia – Immagine di Caccia S. (rif. Box 6)

3.1 Impostazione metodologica

La principale dimensione indagata da questo capitolo è l'efficacia del bando nel produrre avanzamenti della conoscenza nell'ambito della ricerca biomedica, con particolare riferimento alla rilevanza scientifica delle pubblicazioni prodotte grazie ai progetti finanziati dalla Fondazione. A questo scopo sono state condotte analisi bibliometriche (delle pubblicazioni e delle relative citazioni) per determinare il grado di diffusione presso

la comunità scientifica degli articoli, pubblicati su riviste *peer reviewed*, prodotti dai progetti finanziati. Per raccogliere e analizzare gli elementi utili a formulare un giudizio di merito sono stati utilizzati gli strumenti di analisi appositamente messi a punto da Clarivate Analytics: InCites e Essential Science Indicators, entrambi basati sul *database* bibliometrico Web of Science.

L'attribuzione delle singole pubblicazioni agli specifici progetti inclusi nella rilevazione è avvenuta a opera

dei relativi responsabili di progetto all'atto della compilazione del questionario o della relazione scientifica sui risultati. Ciò può comportare il rischio di dichiarazioni non oggettive volte ad aumentare il numero di pubblicazioni attribuibili al progetto e a comunicare i risultati migliori – al di là del loro effettivo collegamento con il progetto indagato – così da accreditare il *team* di ricerca per futuri finanziamenti. Per contrastare tale rischio, a partire dal 2013, grazie all'integrazione della relazione sui risultati nel processo di rendicontazione, gli uffici della Fondazione verificano l'attinenza delle pubblicazioni con il progetto finanziato contestualmente all'istruttoria che precede il rilascio del contributo (acconti e saldo). Tali verifiche sono volte ad accertare in primo luogo la corretta citazione del codice progetto e della Fondazione Cariplo tra i finanziatori della ricerca oggetto della pubblicazione e l'attinenza tematica con la stessa. Nei casi di potenziale incongruenza si procede a ulteriori verifiche con i ricercatori beneficiari del contributo. Tuttavia, è opportuno considerare che non è stato possibile estendere tale verifica a tutte le pubblicazioni e non si possono dunque del tutto escludere casi di attribuzioni improprie.

Ciò premesso, di seguito sono riportati gli esiti delle analisi svolte. La prima parte presenta alcuni risultati generali volti a evidenziare la rilevanza, in termini di "circolazione presso la comunità scientifica", delle pubblicazioni realizzate a partire dai progetti di ricerca finanziati dalla Fondazione. Attraverso alcuni confronti settoriali sono poi evidenziati i campi disciplinari nei quali il contributo scientifico delle ricerche finanziate ha destato il maggiore interesse e ha prodotto i risultati più rilevanti in termini comparativi rispetto all'azione di altri enti finanziatori (a livello nazionale e internazionale).

Sono poi brevemente descritte le collaborazioni realizzate in occasione delle ricerche e la frequenza con cui, fra le istituzioni coinvolte nei progetti di ricerca, compaiono attori di rilevanza internazionale. È infine analizzata la specializzazione settoriale dei soggetti che hanno ripreso, citandoli, i risultati delle ricerche finanziate, evidenziando la presenza di istituzioni leader nei vari settori di ricerca.

3.2 Il quadro generale

La tabella 3.1 descrive il punto di partenza dal quale si sviluppano tutte le analisi successive: 290 progetti finanziati dalla Fondazione Cariplo fra il 2001 e il 2013 che hanno generato 1.532 pubblicazioni su riviste scientifiche *peer reviewed* indicizzate nel *database* internazionale Web of Science¹.

Tabella 3.1 – Quadro riepilogativo delle pubblicazioni analizzate

Progetti	290
Documenti analizzati	1.532
Citazioni	74.172
Media per documento	48,4
Indice h	120
% di documenti citati	97,9
% documenti in collaborazione con istituzioni di altri Paesi	48,6
Documenti citanti	57.673
Citazioni dei documenti citanti	1.481.621
Citazioni medie documenti citanti	25,7
Autori univocamente identificati	14.083
Numero medio di autori per documento	9,2
Istituzioni univocamente identificate	907
Numero medio di istituzioni per documento	4,7
Numero medio di Paesi per documento	2,1

Fonte: elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Tali documenti sono stati citati da altre pubblicazioni su riviste scientifiche ben 74.172 volte; in media, ciascun documento è stato citato 48,4 volte; 120 pubblicazioni sono state citate almeno 120 volte. I documenti in cui sono presenti citazioni di tali pubblicazioni sono 57.673: ciascuno di essi, dunque, ne ha citate, in media, 1,3. Tali documenti sono stati citati, a loro volta, circa 1.482.000 volte, per una media di 25,7 citazioni per documento.

¹ Il dato riportato nel capitolo 2, invece, si riferiva al numero totale di pubblicazioni prodotte e include anche quelle non indicizzate all'interno del database Web of Science.

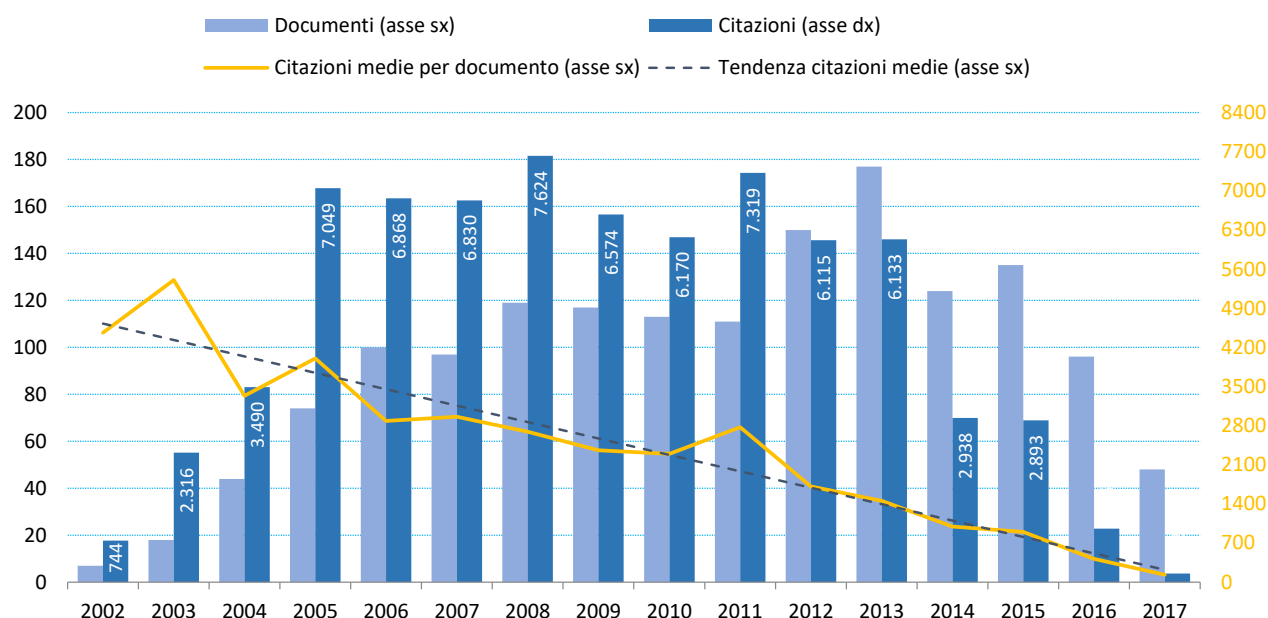
I ricercatori univocamente identificati come autori (o co-autori) delle pubblicazioni analizzate sono circa 14.000; sono invece 907, complessivamente, le istituzioni cui essi fanno riferimento. In media, dunque, ciascun documento risulta prodotto con la collaborazione di circa 9 autori e 5 istituzioni diverse (localizzate, in media, in due paesi). Tale riscontro appare coerente con la richiesta del Bando (diventa obbligatoria a partire dal 2008) di presentare progetti in partenariato.

La figura 3.1 evidenzia la distribuzione di frequenza dei documenti (barre azzurre, asse sinistro del grafico) e delle relative citazioni a tutto il primo semestre 2018 (barre blu, asse destro del grafico) per anno di pubblicazione. Per ogni anno sono inoltre mostrati il numero medio di citazioni (linea gialla, asse sinistro) e il relativo trend (linea tratteggiata). Le prime barre dell'istogramma indicano dunque – ad esempio – il numero di documenti pubblicati nel 2002 e il numero totale di citazioni che questi hanno avuto dal 2002 al primo semestre 2018. Il primo punto della linea blu indica invece il rapporto tra tali grandezze.

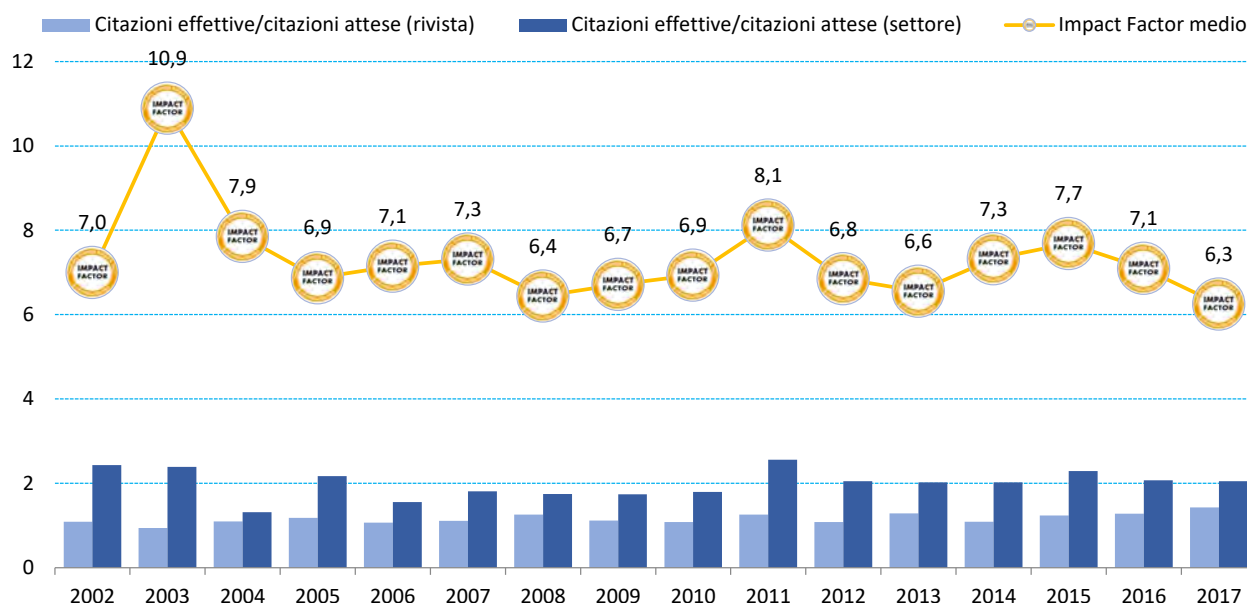
Dal grafico si può desumere che, come ci si poteva attendere, il rapporto fra citazioni e pubblicazioni decresce man mano che l'anno di pubblicazione si avvicina al 2018: è, infatti, minore l'intervallo di tempo nel quale i documenti pubblicati possono essere letti e ripresi da altri ricercatori. Si nota, inoltre, come le pubblicazioni del 2004 e del 2006 appaiano relativamente meno citate delle altre (se si considera il fenomeno di "latenza" appena ricordato). Per converso, le pubblicazioni uscite nel 2003 e nel 2011 sono relativamente più citate.

Queste considerazioni non tengono però conto, né delle diverse riviste sulle quali i documenti sono stati pubblicati, né dei settori disciplinari cui si riferiscono. Questa limitazione è però superata dalla figura 3.2 nella quale i dati medi annuali, relativi al numero di citazioni, sono rapportati a due stime del loro valore atteso. I valori attesi sono calcolati, nel primo caso (barra azzurra), prendendo come riferimento la rivista su cui è apparsa la pubblicazione e, nel secondo caso (barra blu), il suo settore di riferimento. Per ogni anno, il grafico riporta inoltre il valore medio del Journal

Figura 3.1 – Documenti analizzati e citazioni totali al primo semestre 2018 per anno di pubblicazione



Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Figura 3.2 – Rilevanza delle pubblicazioni per anno di pubblicazione

Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Impact Factor (JIF) delle riviste sulle quali sono stati pubblicati i documenti (linea gialla continua).

Dalla figura appare evidente come le pubblicazioni analizzate risultino mediamente più citate rispetto all'insieme dei documenti pubblicati negli stessi anni sulle stesse riviste e su riviste classificate negli stessi settori. Il rapporto fra citazioni effettive e citazioni attese è infatti superiore a 1 in tutti gli anni, con la sola eccezione del 2003. Si può inoltre notare che l'indice è sistematicamente più elevato quando la stima è basata sul settore di riferimento del documento rispetto a quando è effettuata a parità di rivista.

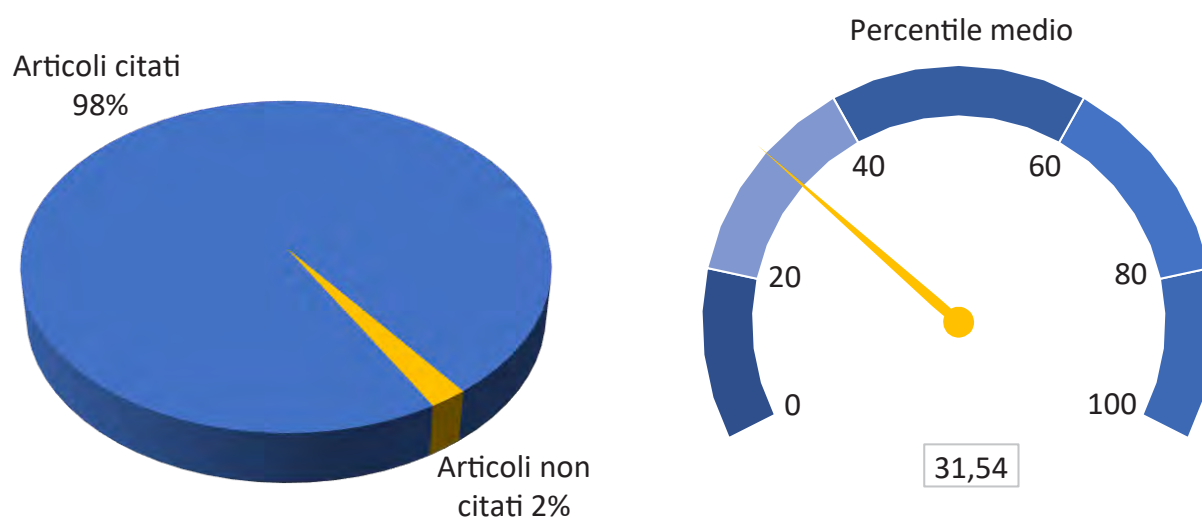
Osservando l'andamento temporale, si può poi osservare che i valori delle stime appena descritte evidenziano una dinamica piuttosto costante, così come appare abbastanza stabile – se si esclude il valore massimo, pari a 10,9, raggiunto nel 2003 – l'andamento del valore medio del JIF che si attesta, per l'intero periodo, a 7,1. In sostanza, quindi, i risultati delle ricerche finanziate sono stati pubblicati su riviste mediamente molto importanti, riuscendo a

raggiungere e mantenere livelli di citazione superiori alla media.

Le citazioni fin qui analizzate si riferiscono, come mostra la parte sinistra della figura 3.3, al 98% dei documenti. Solo il 2% delle pubblicazioni analizzate, infatti, non risulta mai citata da documenti pubblicati su riviste scientifiche incluse nel *database* Web of Science. La parte destra della figura 3.3 riporta in forma grafica un indicatore sintetico costruito a partire dall'analisi della distribuzione di frequenza delle citazioni dei documenti analizzati: il percentile medio. Tale indice esprime (in media e in termini percentuali) il posizionamento relativo (in base alle citazioni ricevute) dei documenti analizzati a confronto con tutti gli altri documenti pubblicati nello stesso anno su riviste classificate all'interno della stessa area tematica.

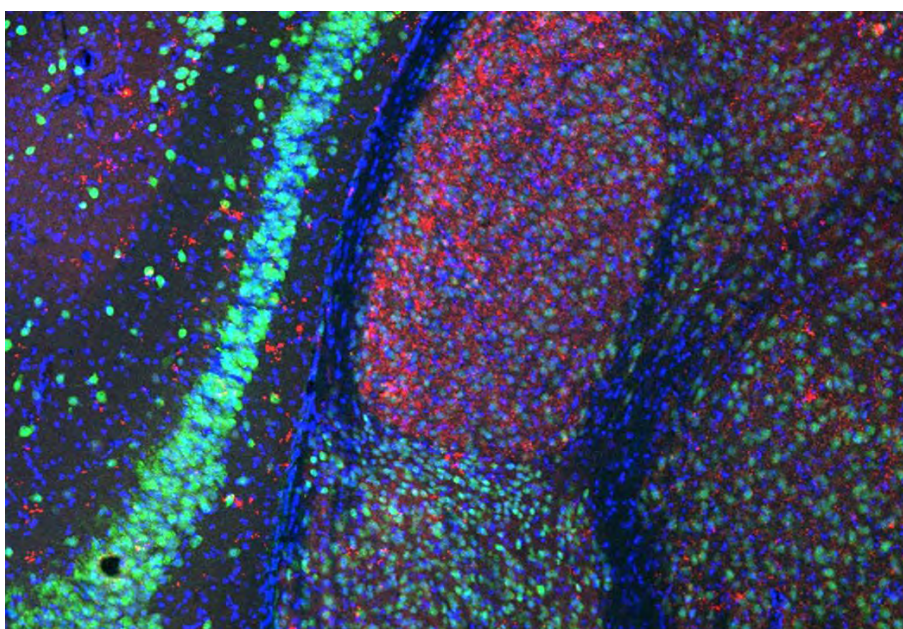
Il valore riscontrato, pari al 31,54%, è abbastanza confortante: rispetto all'insieme dei documenti con caratteristiche confrontabili, quelli qui analizzati si posizionano nella parte medio-alta della classifica (nei dintorni del primo terzo) per numero di citazioni ricevute.

Figura 3.3 – Frequenza di citazione delle pubblicazioni



Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Nucleo del Talamo visivo del cervello embrionale di topo: in rosso le sezioni di fibre nervose originanti dalla retina e in verde, frammisti alle afferenze, i nuclei di neuroni talamici – Immagine di Mercurio S. (rif. Box 9)



Utilizzando la distribuzione di frequenza delle citazioni, è inoltre possibile approfondire ulteriormente la rilevanza relativa delle pubblicazioni, confrontandone la distribuzione con quella degli articoli della stessa tipologia, pubblicati negli stessi anni e su riviste classificate nei medesimi settori.

Osservando, in particolare, le differenze calcolate in corrispondenza dei valori soglia che identificano il primo, il quinto, il decimo, il venticinquesimo e il cinquantesimo percentile (che rappresentano, rispettivamente, l'1%, il 5%, il 10%, il 25% e il 50% dei documenti più citati), si nota che la curva relativa al *database* collegato ai progetti della Fondazione si posiziona sempre al di sopra dei riferimenti medi (*benchmark*) per settori e anni di pubblicazione analoghi (figura 3.4).

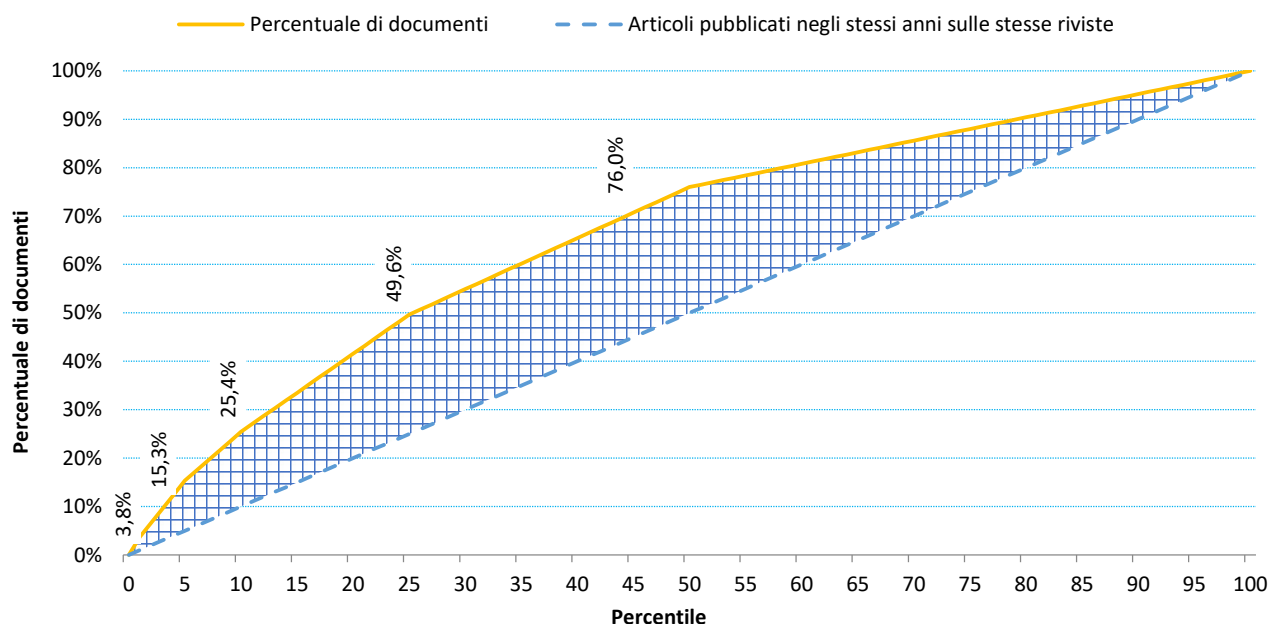
Come evidenziato nella figura 3.5, le differenze positive sono comprese fra il 3 e il 26% circa. In particolare, la soglia corrispondente all'1% di articoli più citati, nel nostro caso ne include il 3,8%; entro la soglia

del 5% se ne trovano il 15,5%; nella soglia del 10% il 24%; nella soglia del 25% il 49,1%. Infine, la soglia che divide in due l'insieme delle pubblicazioni degli stessi anni e degli stessi settori racchiude, nel nostro database, ben il 76% dei documenti.

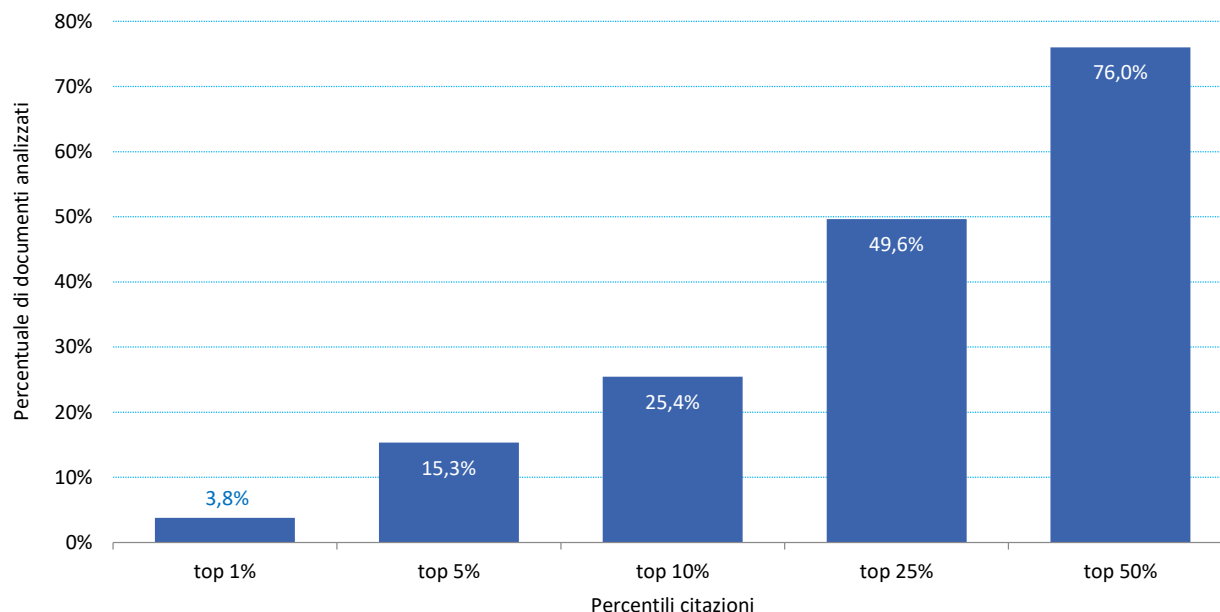
Nella figura 3.6 è riproposto, sempre per l'insieme delle pubblicazioni analizzate, il valore medio del rapporto fra le citazioni effettive dei vari documenti e le loro citazioni attese. Questi valori sono stimati, nel diagramma di sinistra, in base al settore in cui è classificata la rivista e, nel diagramma di destra, in base alla rivista stessa. In entrambi i casi le stime tengono inoltre conto del tipo di documento (articolo, rassegna, etc.).

Dalla figura si può notare che il valore medio del quoziente è superiore all'unità: le pubblicazioni analizzate risultano quindi mediamente più citate sia rispetto agli altri documenti dello stesso tipo pubblicati nello stesso anno sulle stesse riviste scientifiche, sia rispetto alle altre pubblicazioni del medesimo anno, nel medesimo settore e della medesima tipologia.

Figura 3.4 – Distribuzione di frequenza delle citazioni delle pubblicazioni (confronto fra progetti finanziati dalla FC e insieme degli articoli pubblicati negli stessi anni negli stessi settori)



Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Figura 3.5 – Distribuzione dei documenti in rapporto alla distribuzione di frequenza delle relative citazioni

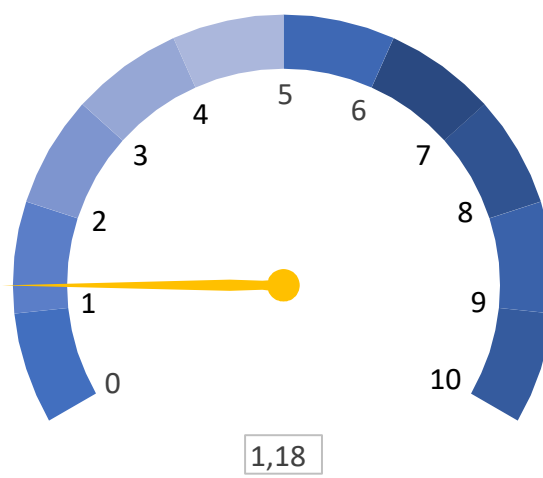
Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Figura 3.6 – Rapporto medio fra citazioni effettive e citazioni attese

Citazioni attese in base all'anno di pubblicazione e al settore in cui è classificata la rivista su cui è stato pubblicato il documento



Citazioni attese in base all'anno di pubblicazione e alla rivista su cui è stato pubblicato il documento



Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Relativamente alla normalizzazione per settore, risulta inoltre che le pubblicazioni analizzate sono state citate mediamente quasi 2 volte di più dei documenti pubblicati nello stesso campo di ricerca nello stesso anno.

Considerando i dati raggruppati per edizione del bando cui si riferisce il progetto che ha prodotto la pubblicazione (figura 3.7), si può inoltre osservare un'evoluzione positiva dei due indici che appare coerente con il progressivo affinamento dei metodi di selezione dei progetti, con una crescita più spiccata nel caso del dato normalizzato a livello settoriale.

Nella tabella 3.2 sono invece riportate alcune informazioni relative alle più importanti riviste sulle quali sono stati pubblicati i documenti analizzati, restringendo l'analisi alle 20 riviste caratterizzate dai valori più elevati del rispettivo Journal Impact Factor (JIF). È interessante segnalare che sono molte le riviste scientifiche di prestigio incluse nella lista; in particolare, 5 hanno un JIF superiore a 40 e 10 un JIF superiore a 30.

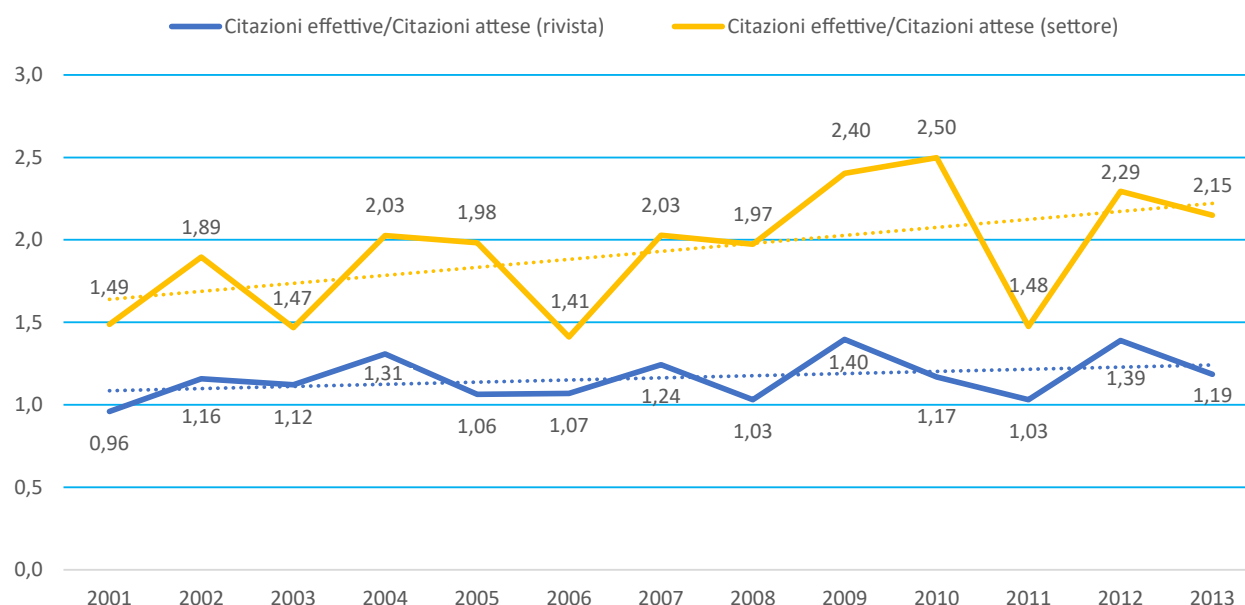
Concludiamo il primo sguardo generale sull'intero *dataset* osservandone la composizione per tipologia di

pubblicazione e mostrando il diverso grado di “circolazione nella comunità scientifica” dei risultati presentati nelle diverse forme.

La tabella 3.3 evidenzia che l'83,4% dei documenti analizzati è costituito da articoli originali e il 12% da rassegne; meno rilevanti sono invece le altre tipologie che rappresentano, nel complesso, meno dello 5% del totale. Per quanto riguarda la ripartizione delle citazioni dei documenti analizzati, la quota riferita agli articoli originali scende all'81,3%, quella relativa alle rassegne sale al 18% circa, quella relativa alle altre tipologie assume, nel complesso, un livello poco significativo (1%).

Tenendo presente che generalmente le rassegne sono più citate rispetto agli articoli originali, è interessante notare come, all'interno del *database* analizzato, il rapporto fra citazioni effettive e citazioni attese (che considera anche il tipo di documento) risulti in realtà superiore per gli articoli laddove la stima delle citazioni attese è basata sul settore della pubblicazione (2,01 contro 1,60). Quando, invece, si normalizzano i dati in base alla rivista sulla quale il documento è stato

Figura 3.7 – Evoluzione degli indici di citazione per edizione del bando (2001-2013)



Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Tabella 3.2 – Principali riviste scientifiche su cui sono stati pubblicati i risultati delle ricerche finanziate

Rivista	Documenti	Citazioni	Impact Factor
New England Journal Of Medicine	2	1.465	79,3
Lancet	3	447	53,3
Nature Reviews Cancer	1	77	42,8
Nature	12	3.395	41,6
Science	2	162	41,1
Lancet Oncology	3	461	36,4
Nature Reviews Molecular Cell Biology	1	614	35,6
Nature Reviews Neuroscience	2	436	32,6
Nature Medicine	3	349	32,6
Cell	6	1.882	31,4
Lancet Neurology	1	86	27,1
Nature Genetics	8	1.791	27,1
Journal Of Clinical Oncology	8	1.677	26,3
Physiological Reviews	3	1.107	24,0
European Heart Journal	2	54	23,4
Cancer Cell	3	266	22,8
Nature Immunology	1	73	21,8
Cell Metabolism	2	109	20,6
Nature Neuroscience	2	270	19,9
Nature Reviews Neurology	2	597	19,8

Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Tabella 3.3 – Tipologie di pubblicazioni analizzate e relativa rilevanza

Tipologia di documento	Documenti		Citazioni		Media per documento	Citazioni effettive/attese*		Percentile
	V.A.	%	V.A.	%		Media	Media	
Articoli	1.277	83,4	60.282	81,3	47,2	1,2	2,0	31,1
Rassegne	184	12,0	13.143	17,7	71,4	1,2	1,6	33,8
Altra tipologia (meeting abstract, lettere, editoriali)	71	4,6	747	1,0	10,5	1,4	2,4	34,9
Totale	1.532	100,0	74.172	100,0	48,4	1,2	2,0	31,5

Note: * In base alla rivista su cui è stato pubblicato il documento; ** In base al settore in cui è classificata la rivista su cui è stato pubblicato il documento.

Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

pubblicato, le rassegne evidenziano un risultato di poco migliore rispetto agli articoli (1,23 contro 1,16).

3.3 Rilevanza settoriale

Di seguito sono riportate alcune analisi volte a evidenziare i campi di ricerca nei quali le pubblicazioni sembrano aver portato all'attenzione della comunità scientifica di riferimento i risultati più rilevanti (o quanto meno più spesso ripresi in pubblicazioni scientifiche su riviste *peer reviewed* incluse in Web of Science). Anzi tutto, occorre ricordare che il campo di ricerca di una pubblicazione è identificato, in questa come nelle analisi precedenti e successive, dal settore cui si riferiscono i documenti pubblicati sulla rivista. Inoltre, è necessario precisare che ogni rivista scientifica (compresa nel *database* di Web of Science e qui considerata) può

essere associata a più di un settore e, di conseguenza, i dati riferiti a due o più settori possono prendere in considerazione più volte il medesimo articolo.

Ciò premesso, la tabella 3.4 mostra alcuni dati di sintesi volti a evidenziare i settori in cui le pubblicazioni analizzate sono state citate più spesso, in assoluto e in termini relativi.

La figura 3.8 mostra, invece, le stime relative al rapporto medio fra citazioni effettive e citazioni attese per settore riportando – oltre al dato medio generale (linea gialla) – i valori relativi ai diversi settori di riferimento delle pubblicazioni analizzate (linea blu).

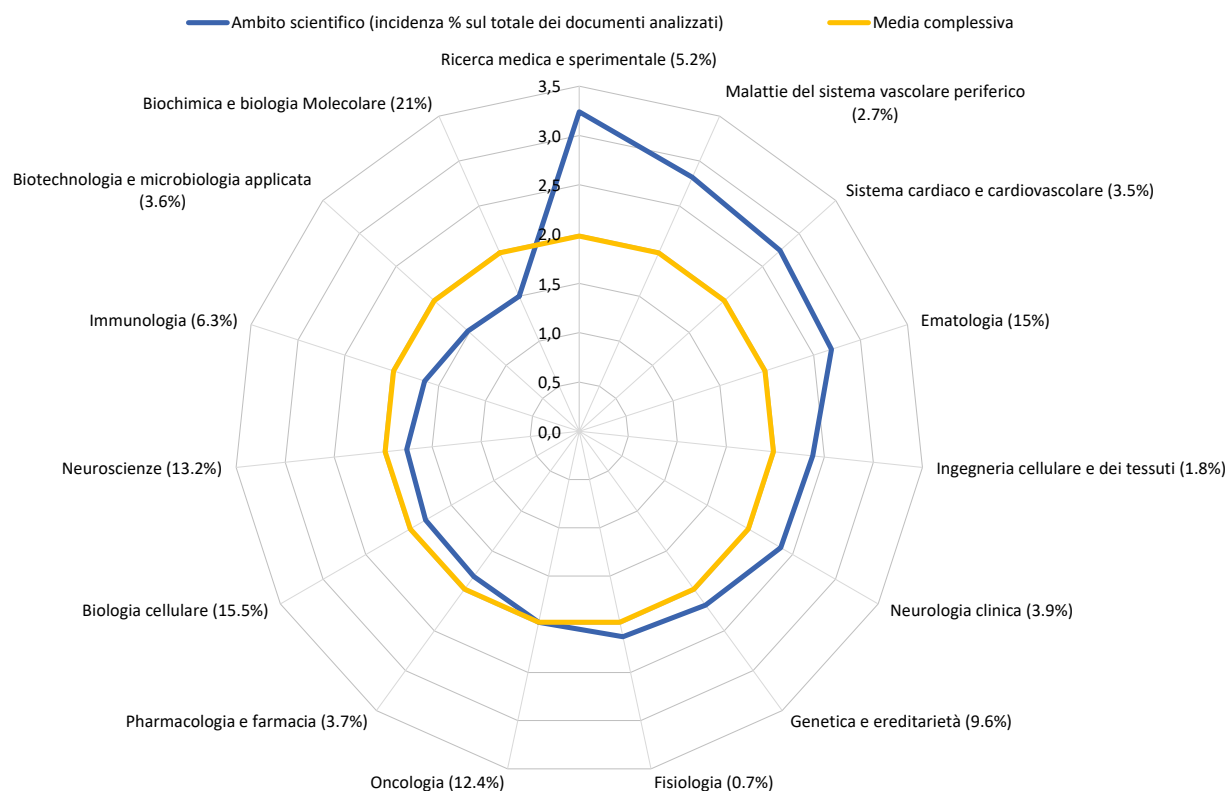
L'area dell'ematologia è il campo di ricerca nel quale si registra il numero più elevato di citazioni (14.091) riferite a 230 documenti (15% del totale). In tale campo

Tabella 3.4 – Principali aree di ricerca indagate dalle pubblicazioni analizzate e relativa rilevanza scientifica

Area di ricerca	Docu- menti		Citazioni			Indice h	Citazioni effet- tive/attese		Percen- tile
	V.A.	%	V.A.	%	Media per docu- mento	V.A.	Media*	Media**	Media
Ematologia	230	15,0	14.091	19,0	61,3	54	2,7	1,4	25,1
Biologia cellulare	238	15,5	14.003	18,9	58,8	58	1,8	1,1	30,9
Biochimica e biologia molecolare	321	21,0	13.278	17,9	41,4	60	1,5	1,1	35,2
Oncologia	190	12,4	9.981	13,5	52,5	50	2,0	1,1	30,7
Neuroscienze	202	13,2	9.503	12,8	47,0	53	1,8	1,2	31,2
Genetica e ereditarietà	147	9,6	8.719	11,8	59,3	46	2,2	1,1	29,6
Ricerca medica e sperimentale	79	5,2	4.481	6,0	56,7	29	3,2	1,4	25,8
Sistema cardiaco e cardiovascolare	54	3,5	3.392	4,6	62,8	29	2,7	1,5	22,6
Immunologia	96	6,3	3.291	4,4	34,3	29	1,7	1,1	39,2
Malattie del sistema vascolare periferico	41	2,7	3.016	4,1	73,6	22	2,8	1,5	24,4
Biotechnologia e microbiologia applicata	55	3,6	2.502	3,4	45,5	25	1,5	1,3	31,3
Neurologia clinica	59	3,9	2.413	3,3	40,9	24	2,4	1,4	27,3
Pharmacologia e farmacia	56	3,7	2.279	3,1	40,7	27	1,8	1,4	27,5
Ingegneria cellulare e dei tessuti	27	1,8	1.949	2,6	72,2	21	2,4	1,8	14,5
Fisiologia	11	0,7	1.330	1,8	120,9	9	2,1	1,1	32,5

Note: * In base al settore in cui è classificata la rivista su cui è stato pubblicato il documento; ** In base alla rivista su cui è stato pubblicato il documento.

Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Figura 3.8 – Rapporto tra citazioni effettive e citazioni attese per ambito scientifico

Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

l'indice h è pari a 54 (cioè sui 230 documenti analizzati ce ne sono 54 che sono stati citati almeno 54 volte). Il rapporto fra citazioni effettive e citazioni attese è pari a 1,42 quando il confronto è effettuato sulla base della rivista scientifica (e del tipo di articolo e dell'anno di pubblicazione) e a 2,69 quando si fa invece riferimento ai documenti pubblicati su riviste classificate nello stesso settore. Il percentile medio, infine, è pari al 25,1%.

Alla biologia cellulare e alla biochimica e biologia molecolare fanno invece riferimento, rispettivamente, 238 documenti (15,5%) citati 14.003 volte e 321 documenti (21%) citati 13.278 volte. I valori medi del rapporto fra citazioni effettive e citazioni attese sono sostanzialmente simili per i due campi e pari a 1,06 nel caso dell'indice calcolato in base alla rivista, mentre laddove il termine di paragone è dato dal settore l'indice è pari a 1,8 per la biologia cellulare e 1,5 per la biochimica e biologia molecolare. Gli indici h sono infine pari, rispettivamente, a 58 nel primo caso e a 60 nel secondo.

È significativo anche il numero di pubblicazioni relative ai campi delle neuroscienze e dell'oncologia, cui si riferiscono, rispettivamente, 202 articoli (13% del totale) e 9.503 citazioni, con un indice h pari a 53, nel primo caso, e 190 articoli (12% del totale) e 9.981 citazioni, con un indice h pari a 50, nel secondo.

Collegando tali risultati alle caratteristiche dei progetti finanziati (descritte nel paragrafo 2.2), è interessante ricordare che:

- allo studio delle patologie ematologiche e del sistema immunitario si dedicava il 12,5% dei progetti;
- circa il 78% dei progetti ha adottato un approccio di ricerca legato alla biologia molecolare e circa il 35% ha scelto tale approccio come prevalente;
- biologia cellulare e/o biochimica sono, invece, stati adottati da circa il 55% dei progetti (nel 15% dei casi come approccio prevalente);

- la ricerca sulle malattie neoplastiche era l'oggetto del 25,8% dei progetti e quella sulle patologie neurodegenerative riguardava il 15% dei progetti.

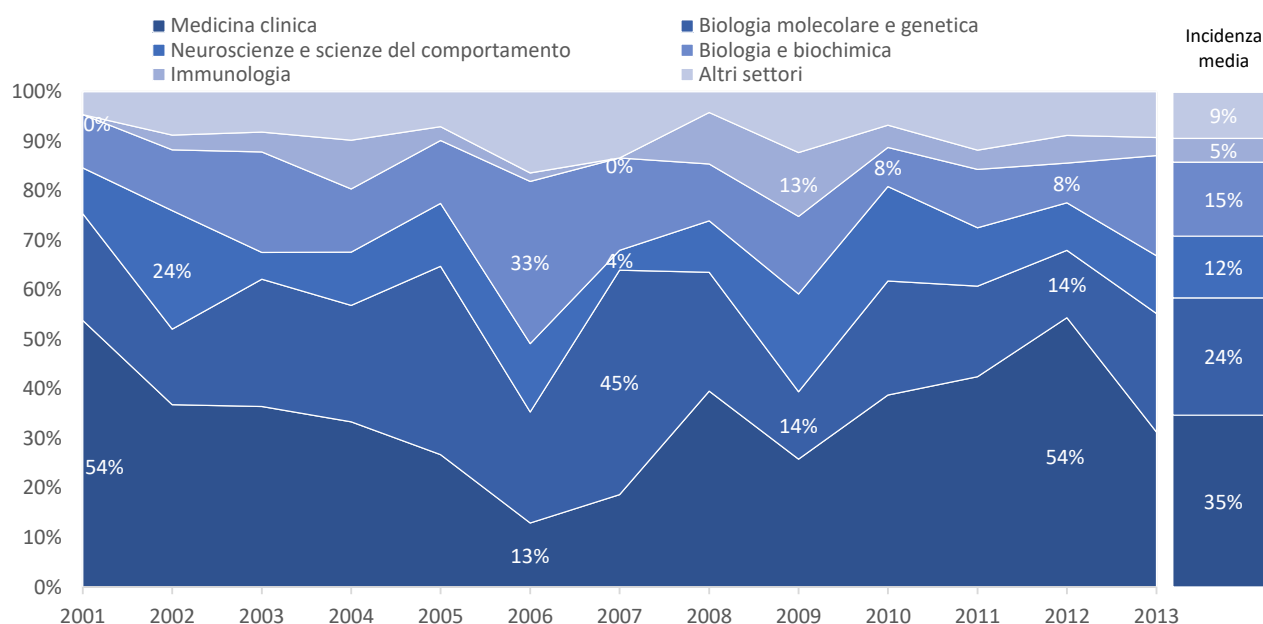
Fra gli altri settori, risultano particolarmente positivi gli indici relativi alle pubblicazioni inerenti al campo della ricerca medica e sperimentale, lo studio delle malattie del sistema vascolare periferico e la ricerca sul sistema cardiaco e cardiovascolare. In tali ambiti sono infatti pari, rispettivamente, a 3,24, 2,82 e 2,74 gli indici che descrivono il rapporto fra citazioni effettive e attese calcolati in base al settore.

La figura 3.9 riporta la distribuzione cumulata dei documenti analizzati per settore e anno del bando utilizzando la classificazione settoriale di Essential Science Indicators, finalizzata a identificare – con criteri bibliometrici – i ricercatori e le istituzioni più produttive e rinomate e gli articoli scientifici più rilevanti. I dati evidenziano che la maggior parte dei documenti prodotti dai progetti di ricerca finanziati (in media pari a circa il 90% sull'intero periodo) attiene ai campi della “medicina clinica”, della “biologia molecolare e genetica”, delle “neuroscienze e scienze del comportamento”, della “biologia e biochimica” e dell’immunologia.

Soffermandosi sull'andamento dei dati nelle diverse edizioni del bando, emerge una certa alternanza fra i 5 campi principali. In particolare: i) la medicina clinica presenta dei picchi positivi nel 2001 e nel 2012 (54% dei documenti) e negativo nel 2006 (13%) con un dato medio pari a circa il 35%; ii) la biologia molecolare e genetica mostra il dato più elevato nel 2007 (45%) e quello più ridotto nel 2009 e nel 2012 (14%) con una media complessiva pari a circa il 24%; iii) le neuroscienze e scienze dei comportamenti raggiungono la massima incidenza nel 2002 (24%) e quella minima nel 2007 (4%), attestandosi su un valore medio del 12% circa; iv) la biologia e biochimica, si attese su un dato medio del 15%, variando fra il 33% dei documenti nel 2006 e l'8% nel 2010 e nel 2012; v) l'immunologia, infine, si attese su un dato medio del 5% risultando assente negli anni 2001 e 2007, ma registrando una quota massima del 13% nel 2009.

Mantenendo la classificazione settoriale sintetica di ESI e concentrando l'attenzione sui 5 settori principali, la figura 3.10 mostra il confronto, per ciascun settore, fra la performance (in termini di valore medio del rapporto fra citazioni effettive e citazioni attese) registrata

Figura 3.9 – Incidenza delle pubblicazioni nelle diverse aree di ricerca per edizione del bando



Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

dalle pubblicazioni analizzate e quella delle 5 istituzioni più rilevanti all'interno del medesimo ambito scientifico. La rilevanza è calcolata in base al numero complessivo di citazioni negli ultimi 10 anni delle pubblicazioni prodotte da ricercatori afferenti a tali istituzioni pubblicato da Essential Science Indicators.

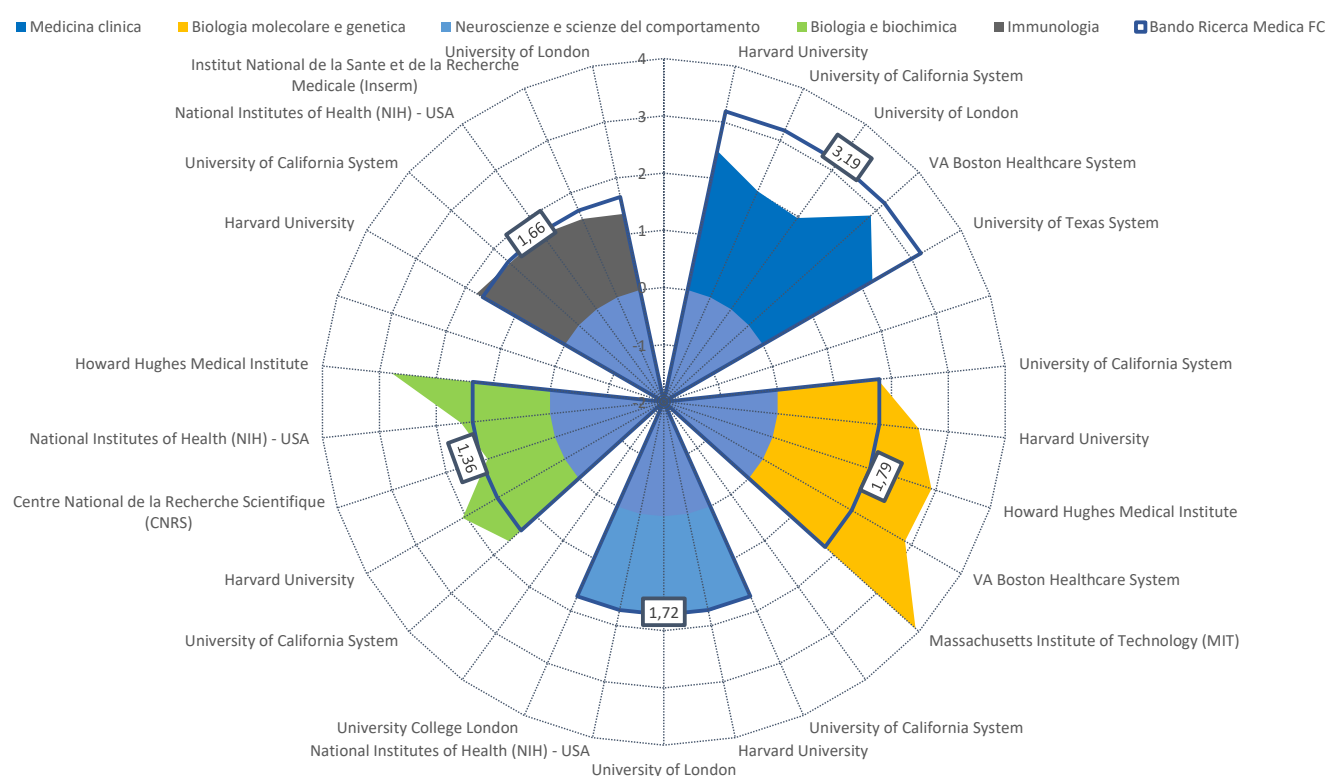
Il grafico evidenzia, di nuovo, una situazione in cui i valori per l'insieme delle pubblicazioni analizzate risultano particolarmente positivi. In particolare:

- i) nel campo della medicina clinica l'indice risulta significativamente più elevato rispetto a quello delle 5 istituzioni più importanti a livello internazionale;
- ii) nei settori delle "neuroscienze e scienze del comportamento" e dell'immunologia il dato si attesta su un livello corrispondente a quello dei rispettivi *top performer*;
- iii) nei campi della "biologia molecolare e genetica" e della "biologia e biochimica", infine, le migliori istituzioni registrano indici più elevati rispetto

a quello elaborato per le pubblicazioni prodotte a partire dalle ricerche finanziate dal bando, ma tale dato appare comunque in linea con quello registrato dalla “peggiore *top performer*”.

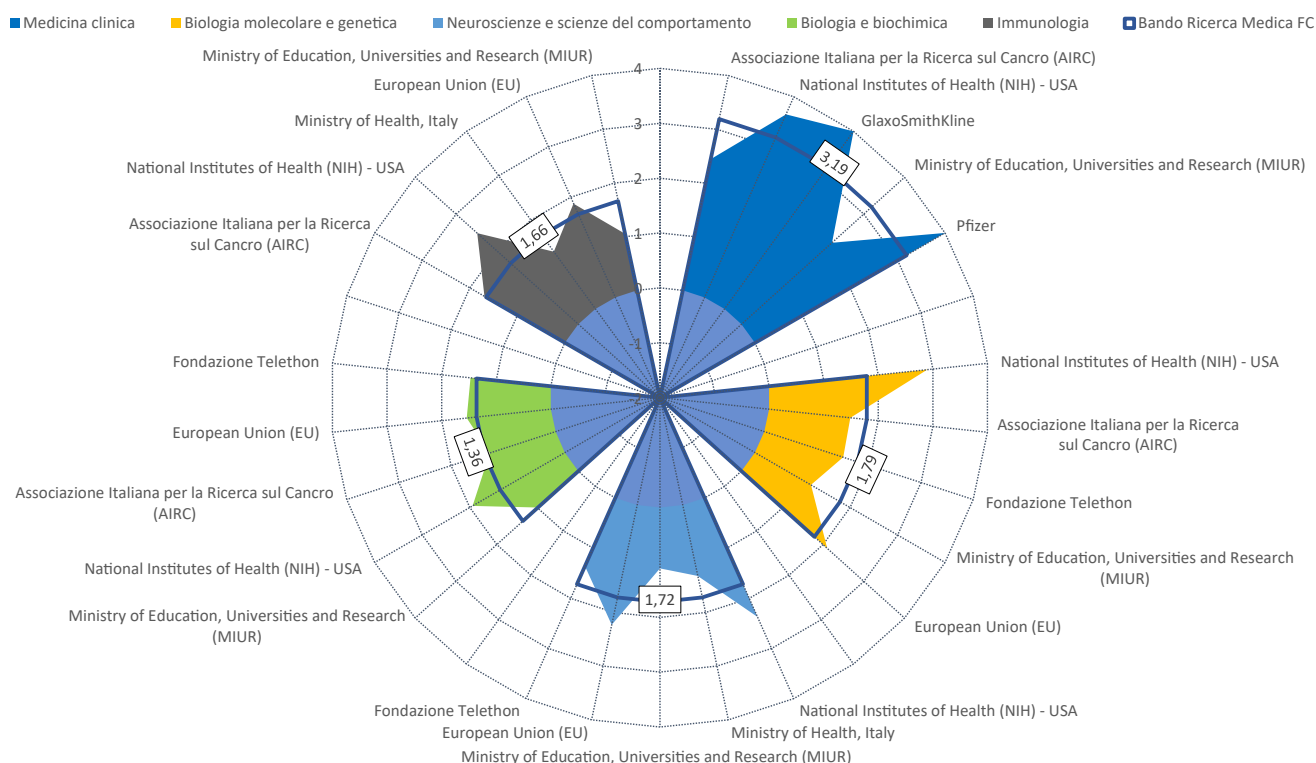
Nelle figure 3.11 e 3.12, invece, il termine di paragone del confronto settoriale (sempre basato sulla rilevanza in termini citazionali) è rappresentato dai 5 principali enti finanziatori: dei gruppi di ricerca attivi in Italia (nel primo grafico) e della ricerca a livello globale (nel secondo). In particolare, l'analisi è fondata sull'informazione presente, per ogni documento, all'interno dello spazio riservato ai ringraziamenti (*acknowledgements*) che i ricercatori rivolgono agli enti finanziatori delle loro ricerche. Ogni documento può fare riferimento a più di un ente finanziatore e, in media, sono circa 3 quelli citati da ognuna delle pubblicazioni successive al 2008 (prima di allora l'informazione sui ringraziamenti era presente ma non utilizzabile perché non indicizzata in

Figura 3.10 – Confronti con le istituzioni più importanti nei vari settori
(Confronto internazionale fondato sul rapporto fra citazioni effettive e citazioni attese)



Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

**Figura 3.11 – Confronti con i più importanti enti finanziatori in Italia nei vari settori
(Confronto basato sul rapporto fra citazioni effettive e citazioni attese)**



Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

modo sistematico). I principali enti finanziatori sono identificati in base al numero di documenti in cui la loro denominazione compare fra i ringraziamenti.

Da entrambi i confronti emerge un quadro di assoluta rilevanza del contributo della Fondazione Cariplo e del livello qualitativo delle ricerche che ha finanziato rispetto a quelle finanziate da altri enti, sia in Italia, sia all'estero. Appaiono inoltre confermate le specificità settoriali descritte in precedenza e una performance più elevata, rispetto agli altri finanziatori principali, nel campo della medicina clinica.

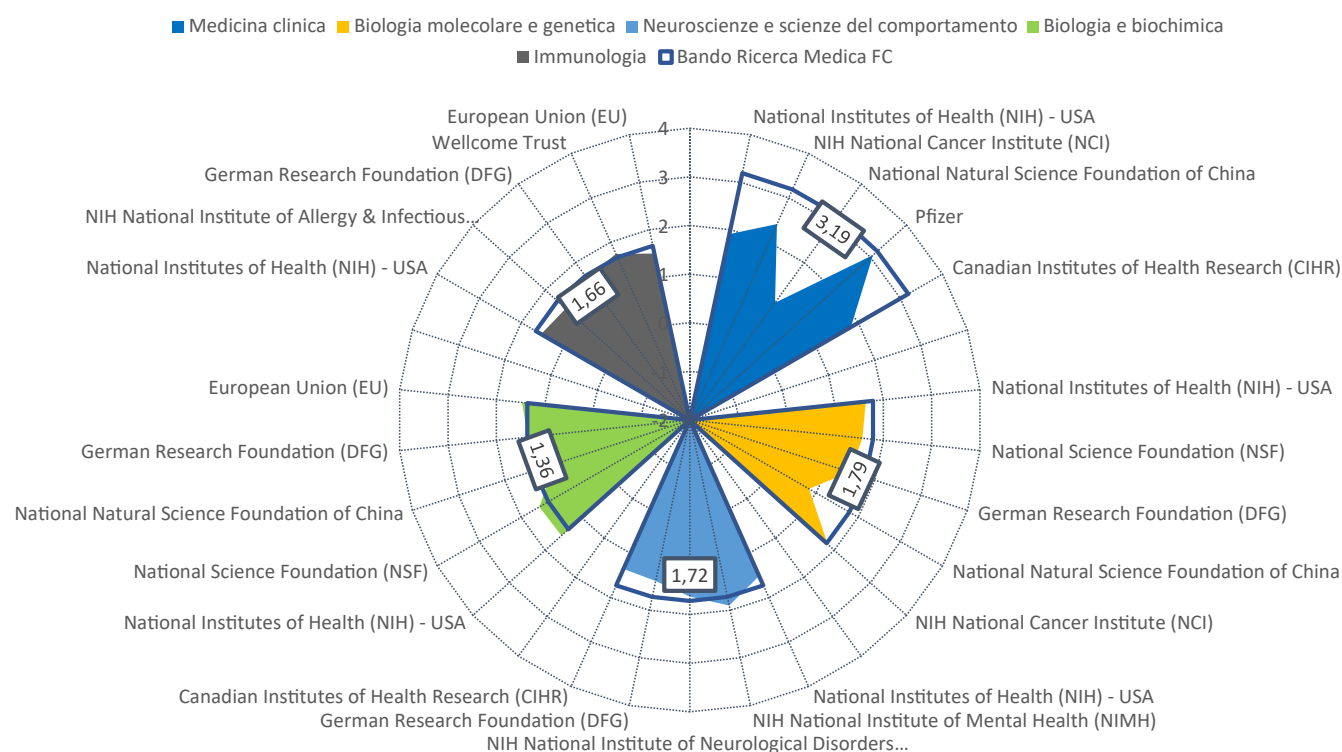
3.4 Rilevanza delle collaborazioni realizzate

Un altro aspetto interessante da descrivere è la collaborazione fra gruppi di ricerca afferenti a istituzioni diverse e alla rilevanza internazionale delle istituzioni coinvolte nelle attività di ricerca (co)finanziate dalla

Fondazione, viste anche le specifiche indicazioni inserite nel Bando, in particolare a partire dal 2008. La tabella 3.5 esprime una sintesi di tali considerazioni riferita ai 5 settori in cui più elevato è il numero di documenti compresi nel *database* analizzato e mira a evidenziare la presenza di istituzioni che rappresentano, per quei settori, assoluti punti di riferimento internazionale (l'elenco completo delle istituzioni considerate nei diversi settori è riportato nella tabella 3.7).

Come si può osservare dalla tabella 3.5, sono 887 le istituzioni che hanno contribuito con il lavoro dei propri ricercatori alle 1.390 pubblicazioni considerate in questa analisi (pari al 90,7% del totale analizzato in questo lavoro), con una media di quasi 5 istituzioni e poco più di 2 paesi diversi per documento pubblicato. Fra queste, 31 appartengono, nel relativo settore di attinenza delle pubblicazioni, all'insieme delle 20 istituzioni più importanti. 258 (circa il 19% del totale) sono, invece, i docu-

**Figura 3.12 – Confronti con i più importanti enti finanziatori al mondo nei vari settori
(Confronto basato sul rapporto fra citazioni effettive e citazioni attese)**



Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

Tabella 3.5 – Collaborazioni con Istituzioni di rilevanza internazionale

Settore (Classificazione Essential Science Indicators)	Documenti citanti		Istituzioni citanti		Paesi di origine delle istituzioni citanti		Documenti citanti realizzati da almeno una delle top 20**		Istituzioni top 20** con cui è stato realiz- zato almeno un documento citante
	v.a.	%*	v.a.	media	v.a.	media	v.a.	%	
Medicina clinica	536	35,0	479	4,7	49	2,1	86	16,0	14
Biologia molecolare e genetica	338	22,1	600	6,5	49	2,6	86	25,4	18
Neuroscienze e scienze del comportamento	212	13,8	264	4,6	32	2,0	37	17,5	15
Biologia e biochimica	226	14,8	236	3,4	31	1,8	36	15,9	14
Immunologia	78	5,1	127	3,7	17	1,7	13	16,7	10
Totale	1.390	90,7	887	4,9	49	2,1	258	18,6	31

Nota: * Sul totale dei 1.532 documenti analizzati in questo report; ** Prime 20 istituzioni per numero complessivo di citazioni, all'interno di un determinato settore, secondo il database di ESI.

Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018

menti cui ha collaborato una delle 20 istituzioni i cui lavori risultano più citati nel settore. Alcune differenze si registrano tra i diversi ambiti: in particolare, sono solo 10 (per 13 documenti) le istituzioni “top 20” nell’insieme delle 127 che hanno prodotto le 78 pubblicazioni del settore dell’immunologia; sono invece 18 (per 86 documenti prodotti) le istituzioni “top 20” coinvolte nelle ricerche che hanno portato alle 338 pubblicazioni del campo della “biologia molecolare e genetica”.

3.5 Rilevanza delle pubblicazioni “citanti”

Interessante è anche il caso in cui le istituzioni internazionali più importanti hanno avuto occasione di riprendere i risultati emersi dalle ricerche finanziate dalla Fondazione e pubblicati su riviste scientifiche, citando tali documenti nei propri lavori (tabella 3.6). Nel complesso, fra i 57.673 documenti nei quali sono

citati i risultati delle ricerche finanziate dalla Fondazione, sono ben 7.165 (circa un ottavo del totale) i documenti prodotti da almeno una delle istituzioni più rinomate negli stessi settori di riferimento (in totale, si tratta di 54 istituzioni diverse).

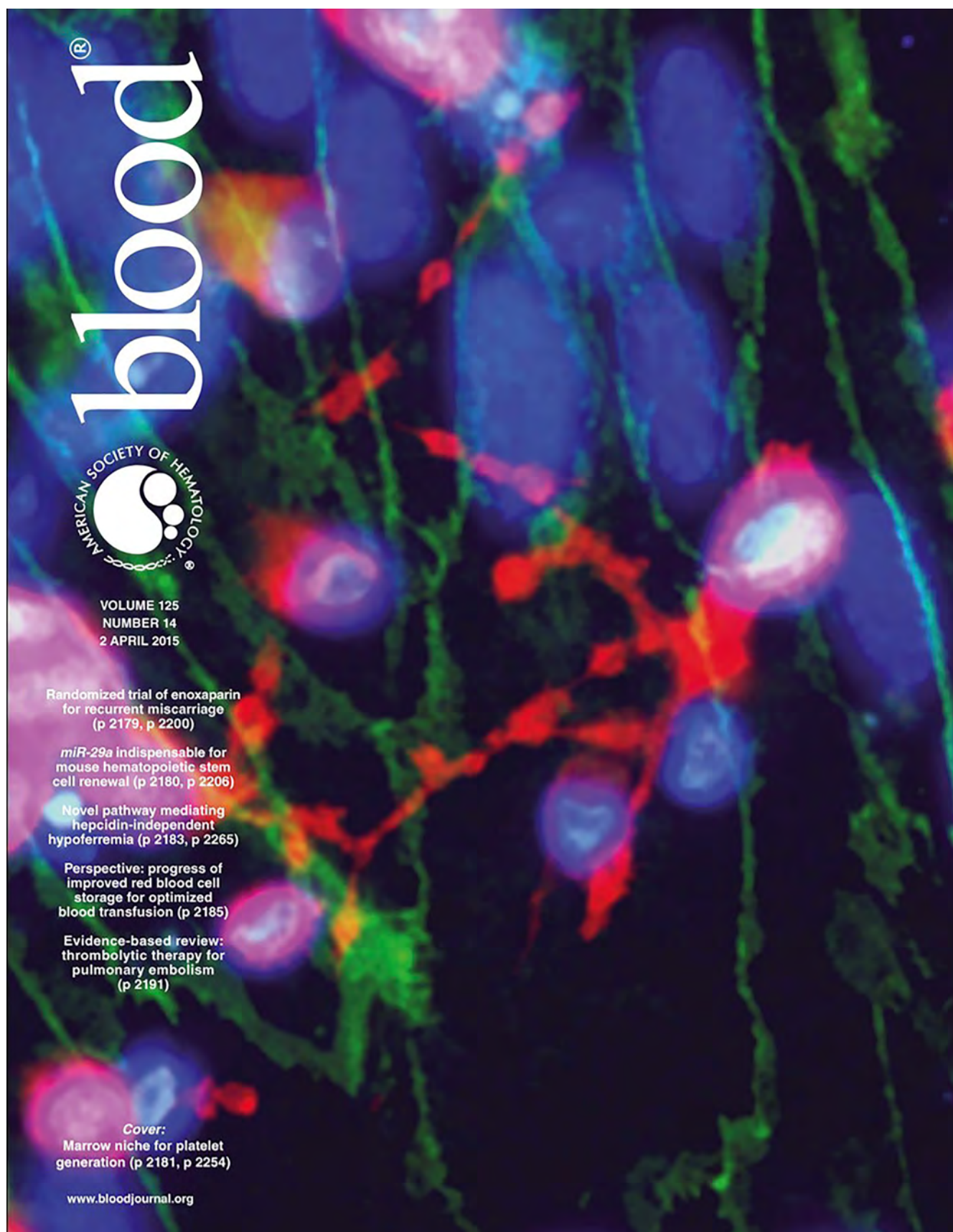
Restringendo l’analisi ai 5 settori in cui è risultata più elevata (sia relativamente ai documenti citati, sia con riferimento ai documenti citanti) la rilevanza delle pubblicazioni prodotte dai *team* di ricerca finanziati, possiamo notare che praticamente tutte le istituzioni più importanti dei vari settori (l’elenco completo è riportato nella tabella 3.7) citano almeno uno dei documenti prodotti dai gruppi di ricerca finanziati dalla Fondazione. L’incidenza di tali istituzioni in termini di documenti citanti varia, infine, fra il 9 e il 17% circa del totale dei documenti che riprendono i risultati prodotti dai gruppi di ricerca finanziati.

Tabella 3.6 – Analisi dei documenti citanti

Settore (Classificazione Essential Science Indicators)	Documenti citanti		Istituzioni citanti		Paesi di origine delle istituzioni citanti		Documenti citanti realizzati da almeno una delle top 20**		Istituzioni top 20** con cui è stato realiz- zato almeno un documento citante
	v.a.	%*	v.a.	media	v.a.	media	v.a.	%	v.a.
Medicina clinica	19.517	33,8	3.260	3,4	117	1,6	2.526	12,9	17
Biologia molecolare e genetica	12.397	21,5	3.144	3,9	133	1,8	2.090	16,9	18
Neuroscienze e scienze del comportamento	7.488	13,0	2.244	2,8	96	1,5	981	13,1	18
Biologia e biochimica	7.157	12,4	2.597	2,7	96	1,6	636	8,9	18
Immunologia	3.363	5,8	1.693	3,0	89	1,6	515	15,3	18
Altri settori	7.751	13,4	2.951	2,5	103	1,4	417	5,4	42
Totale	57.673	100,0	4.760	3,2	156	1,6	7.165	12,4	54

Nota: * Istituzioni identificate all’interno del database Essential Science Indicators, sulla base del numero complessivo di citazioni negli ultimi 10 anni; ** Prime 20 istituzioni per numero complessivo di citazioni, all’interno di un determinato settore, secondo il database di ESI.

Fonte: Elaborazioni su dati Clarivate Analytics (Web of Science, InCites e Essential Science Indicators), 2018



Copertina della rivista Blood, con immagine di nicchia midollare per la produzione di piastrine in laboratorio – Immagine adattata da Di Buduo C.A. *et al.*, Blood, 2015

Tabella 3.7 – Prime 20 istituzioni per numero di citazioni negli ultimi 10 anni nei 5 settori analizzati

Medicina clinica					
Ordine	Istituzione	Paese	Pubblicazioni	Citazioni	Citazioni medie per pubblicazione
1	Harvard University	USA	77.362	2.125.163	27,5
2	University of California System	USA	72.154	1.724.340	23,9
3	University of London	UK	52.277	1.249.495	23,9
4	VA Boston Healthcare System	USA	43.538	1.208.948	27,8
5	U.S. Department of Health and Human Services	USA	35.688	1.204.547	33,8
6	University of Texas System	USA	48.951	1.182.515	24,2
7	Harvard University Medical School Affiliates	USA	41.747	1.145.531	27,4
8	National Institutes of Health (NIH) – USA	USA	27.254	948.342	34,8
9	University of Toronto	CAN	39.667	900.840	22,7
10	Johns Hopkins University	USA	33.050	900.455	27,3
11	Assistance Publique Hopitaux Paris (APHP)	FRA	38.971	873.764	22,4
12	Mayo Clinic	USA	31.605	803.791	25,4
13	Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (Inserm)	FRA	35.813	792.928	22,1
14	Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education (PCSHE)	USA	33.122	710.692	21,5
15	University of California San Francisco	USA	25.010	678.620	27,1
16	Massachusetts General Hospital	USA	23.613	659.884	28,0
17	University of Pennsylvania	USA	27.364	649.825	23,8
18	University of Toronto Affiliated Hospitals	USA	25.696	612.212	23,8
19	University of Washington	USA	22.844	590.689	25,9
20	University College London	UK	26.184	588.554	22,5
Biologia molecolare e Genetica					
Ordine	Istituzione	Paese	Pubblicazioni	Citazioni	Citazioni medie per pubblicazione
1	Harvard University	USA	16.369	1.049.060	64,1
2	University of California System	USA	21.989	1.026.812	46,7
3	Howard Hughes Medical Institute	USA	9.095	742.566	81,7
4	VA Boston Healthcare System	USA	8.111	574.580	70,8
5	Harvard University Medical School Affiliates	USA	8.028	572.670	71,3
6	Massachusetts Institute of Technology (MIT)	USA	5.487	531.580	96,9
7	U.S. Department of Health and Human Services	USA	12.353	529.764	42,9
8	National Institutes of Health (NIH) – USA	USA	11.433	513.005	44,9
9	University of Texas System	USA	10.518	439.568	41,8
10	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)	FRA	13.125	408.022	31,1
11	University of London	UK	9.723	392.074	40,3
12	Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (Inserm)	FRA	10.679	365.858	34,3
13	Broad Institute	USA	2.916	330.632	113,4
14	University of California San Francisco	USA	5.259	319.636	60,8
15	Massachusetts General Hospital	USA	3.952	317.871	80,4

segue...

continua...

16	University of Cambridge	UK	5.257	303.315	57,7
17	Max Planck Society	GER	6.604	296.277	44,9
18	Stanford University	USA	5.506	292.790	53,2
19	Johns Hopkins University	USA	5.264	269.662	51,2
20	University of Pennsylvania	USA	5.506	263.073	47,8

Neuroscienze e Scienze del comportamento

Ordine	Istituzione	Paese	Pubblicazioni	Citazioni	Citazioni medie per pubblicazione
1	University of California System	USA	23.956	711.484	29,7
2	Harvard University	USA	15.978	475.985	29,8
3	University of London	UK	15.421	437.172	28,4
4	U.S. Department of Health and Human Services	USA	9.588	316.520	33,0
5	National Institutes of Health (NIH) – USA	USA	8.995	304.104	33,8
6	University College London	UK	10.057	297.779	29,6
7	VA Boston Healthcare System	USA	9.417	271.787	28,9
8	Harvard University Medical School Affiliates	USA	8.949	261.561	29,2
9	Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (Inserm)	FRA	10.982	244.877	22,3
10	University of California San Francisco	USA	6.608	220.538	33,4
11	University of Texas System	USA	8.682	215.261	24,8
12	Johns Hopkins University	USA	7.674	206.100	26,9
13	Massachusetts General Hospital	USA	6.248	202.080	32,3
14	University of Toronto	CAN	8.896	198.455	22,3
15	University of Pennsylvania	USA	6.369	194.346	30,5
16	University of California Los Angeles	USA	6.381	191.258	30,0
17	Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education (PCSHE)	USA	7.653	179.044	23,4
18	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)	FRA	9.290	177.763	19,1
19	Columbia University	USA	5.814	177.071	30,5
20	Stanford University	USA	4.842	175.570	36,3

Biologia e Biochimica

Ordine	Istituzione	Paese	Pubblicazioni	Citazioni	Citazioni medie per pubblicazione
1	University of California System	USA	22.927	691.933	30,2
2	Harvard University	USA	11.876	435.250	36,7
3	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)	FRA	17.063	340.379	20,0
4	U.S. Department of Health and Human Services	USA	11.047	329.483	29,8
5	National Institutes of Health (NIH) – USA	USA	10.011	309.373	30,9
6	Howard Hughes Medical Institute	USA	5.749	300.707	52,3
7	University of Texas System	USA	9.499	228.617	24,1
8	Max Planck Society	GER	7.657	226.337	29,6
9	Chinese Academy of Sciences	PRC	13.749	200.894	14,6
10	United States Department of Energy (DOE)	USA	6.023	198.375	32,9
11	Massachusetts Institute of Technology (MIT)	USA	3.919	188.148	48,0

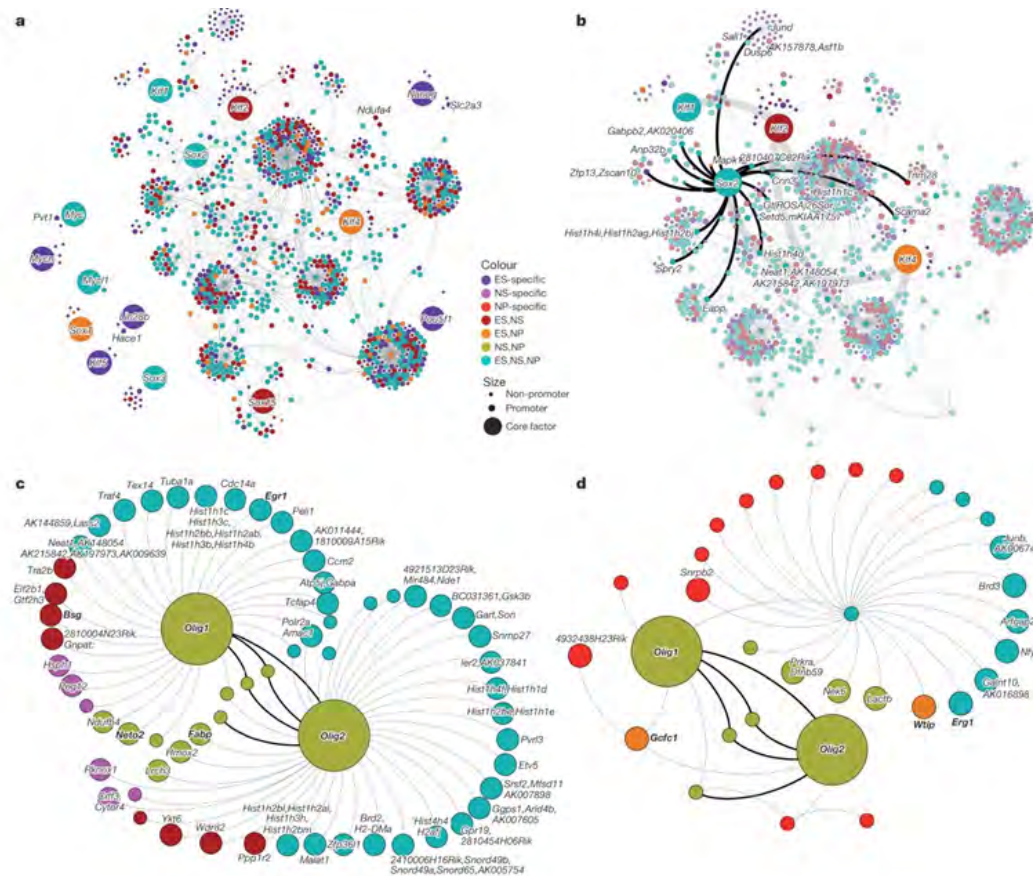
segue...

continua...

12	Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (Inserm)	FRA	9.304	187.385	20,1
13	University of London	UK	8.111	180.048	22,2
14	Helmholtz Association	GER	7.119	163.060	22,9
15	University of California Berkeley	USA	3.841	162.919	42,4
16	VA Boston Healthcare System	USA	4.771	162.639	34,1
17	Harvard University Medical School Affiliates	USA	4.649	159.125	34,2
18	University of California San Diego	USA	5.029	148.184	29,5
19	Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education (PCSHE)	USA	6.623	148.037	22,4
20	University of Michigan System	USA	4.728	145.043	30,7
Immunologia					
Ordine	Istituzione	Paese	Pubblicazioni	Citazioni	Citazioni medie per pubblicazione
1	U.S. Department of Health and Human Services	USA	13.618	385.470	28,3
2	University of California System	USA	9.446	289.704	30,7
3	Harvard University	USA	8.358	279.269	33,4
4	National Institutes of Health (NIH) – USA	USA	7.466	254.671	34,1
5	Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (Inserm)	FRA	7.007	185.623	26,5
6	University of London	UK	7.676	179.926	23,4
7	VA Boston Healthcare System	USA	4.024	134.799	33,5
8	Harvard University Medical School Affiliates	USA	3.997	133.576	33,4
9	NIH National Institute of Allergy & Infectious Diseases (NIAID)	USA	3.717	132.814	35,7
10	Centers for Disease Control and Prevention	USA	5.855	131.369	22,4
11	Johns Hopkins University	USA	5.086	123.221	24,2
12	University of Texas System	USA	4.317	120.044	27,8
13	Howard Hughes Medical Institute	USA	1.607	117.267	73,0
14	University of California San Francisco	USA	3.407	111.734	32,8
15	Assistance Publique Hopitaux Paris (APHP)	FRA	4.289	105.270	24,5
16	University of Washington	USA	3.508	94.967	27,1
17	University of Pennsylvania	USA	2.729	94.203	34,5
18	University of Washington Seattle	USA	3.467	92.791	26,8
19	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)	FRA	3.783	89.139	23,6
20	Imperial College London	UK	3.674	88.730	24,2

Fonte: Essential Science Indicators, 2018

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI



Rappresentazione grafica delle reti di interazione a lunga distanza che connettono l'uno con l'altro geni diversi (le sfere più grandi) e geni con i relativi elementi di regolazione (le sfere più piccole), generando strutture tridimensionali – Immagine adattata da Zhang Y. *et al.*, Nature 2013 (rif. Box 9)

Canino P., Cima S., Pigozzi S. (2011), Ricerca scientifica in ambito biomedico. Milano, Fondazione Cariplo, *Quaderni dell'Osservatorio*, n. 6.

Fondazione Cariplo (2011), *Policy della Fondazione Cariplo in tema di tutela della proprietà intellettuale versione II, in vigore dal 25 gennaio 2011*. Mimeo. www.fondazioneccariplo.it.

Fondazione Cariplo (2012), *Policy di Open Access a valere sui contributi nell'area ricerca scientifica versione I, in vigore dal 1 settembre 2012*. Mimeo. www.fondazioneccariplo.it.

I QUADERNI DELL'OSSERVATORIO

Nella Collana QUADERNI DELL'OSSERVATORIO sono stati pubblicati i seguenti titoli, scaricabili sul sito www.fondazionecariplo.it/osservatorio.

- Quaderno N.1 Periferie, cultura e inclusione sociale
- Quaderno N.2 Il valore potenziale dei lasciti alle istituzioni di beneficenza
- Quaderno N.3 Stranieri si nasce...e si rimane?
- Quaderno N.4 Oltre la famiglia: strumenti per l'autonomia dei disabili
- Quaderno N.5 L'educazione finanziaria per i giovani
- Quaderno N.6 Ricerca scientifica in ambito biomedico
- Quaderno N.7 Servizi per l'infanzia
- Quaderno N.8 Assicurazione per persone con disabilità e loro famiglie
- Quaderno N.9 Progetti e politiche per la mobilità urbana sostenibile
- Quaderno N.10 Le organizzazioni culturali di fronte alla crisi
- Quaderno N.11 I Social Impact Bond
- Quaderno N.12 Lavoro e Psiche. Un progetto sperimentale per l'integrazione lavorativa di persone con gravi disturbi psichiatrici
- Quaderno N.13 Il bando "Audit energetico degli edifici di proprietà dei comuni piccoli e medi"
- Quaderno N.14 Infrastrutture di ricerca in Italia
- Quaderno N.15 Performance economica e sociale delle istituzioni di microfinanza: alcune evidenze empiriche
- Quaderno N.16 Cessione della nuda proprietà da parte di soggetti fragili: il possibile ruolo di un soggetto dedicato
- Quaderno N.17 Abitare leggero. Verso una nuova generazione di servizi per anziani
- Quaderno N.18 Progetti culturali e sviluppo urbano. Visioni, criticità e opportunità per nuove politiche nell'area metropolitana di Milano
- Quaderno N.19 Sperimentare politiche sociali innovative. Manuale introduttivo
- Quaderno N.20 #BICittadini. Interventi a favore della mobilità ciclistica
- Quaderno N.21 Resilienza tra territorio e comunità. Approcci, strategie, temi e casi

- Quaderno N.22 Favorire la coesione sociale con le biblioteche. Valutazione del bando
- Quaderno N.23 Il “mercato” dei lasciti testamentari. Nuove stime per Italia e Lombardia (2014-2030)
- Quaderno N.24 Il bando abitare sociale temporaneo. Mappatura e analisi dei progetti finanziati (2000-2013)
- Quaderno N.25 Lo sviluppo dei Green Jobs. Uno scenario di evoluzione quantitativa e qualitativa e alcune ipotesi di adeguamento dei percorsi formativi
- Quaderno N.26 House rich, cash poor. Come rendere liquida la ricchezza rappresentata dalla casa di abitazione
- Quaderno N.27 Bando materiali avanzati 2003-2013. Progetti e risultati
- Quaderno N.28 Sperimenta, impara, adatta. Sviluppare politiche pubbliche con gli esperimenti randomizzati controllati
- Quaderno N.29 Conoscere per conservare. 10 anni per la Conservazione Programmata
- Quaderno N.30 Il collocamento mirato e le convenzioni ex-art.14. Evidenze e riflessioni
- Quaderno N.31 Fondazioni di comunità. L’esperienza di Fondazione Cariplo
- Quaderno N.32 Prendiamoci un caffè. I luoghi del welfare nel Bando Welfare in azione
- Quaderno N.33 Ricerca scientifica in ambito biomedico. Progetti e risultati del Bando 2001-2013

Questo quaderno é scaricabile dal sito
www.fondazionecripio.it/osservatorio.

RICERCA SCIENTIFICA IN AMBITO BIOMEDICO – Progetti e risultati del Bando 2001-2013 is licensed under
a Creative Commons Attribuzione Condividi allo stesso modo 3.0 Unported License.
doi: 10.4460/2019quaderno33



Fondazione
CARIPLO

TUTE SERVARE MUNIFICE DONARE • 1816



Fondazione Cariplo
Via Daniele Manin, 23
20121 Milano
www.fondazionecariplo.it