

Parametri di classificazione dei progetti di ricerca in relazione alla loro natura scientifica:

base, traslazionale, clinica

Il presente documento ha l'obiettivo di definire criteri chiari e coerenti per la classificazione dei progetti di ricerca che Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica (FRRB) intende finanziare, distinguendoli in ricerca di base, ricerca traslazionale e ricerca clinica. Una definizione rigorosa di tali categorie è essenziale per garantire trasparenza nei processi di valutazione, coerenza con le finalità dei bandi e allineamento con gli standard nazionali ed europei. Il documento è concepito come strumento di supporto alla progettazione, valutazione e programmazione dei progetti di ricerca, in coerenza con i principali standard nazionali ed europei.

La classificazione della ricerca biomedica non è statica, ma in continua evoluzione, riflettendo il progressivo superamento di confini rigidi tra laboratorio e pratica clinica, tra scoperta scientifica e applicazione terapeutica. Infatti, la ricerca biomedica odierna si sviluppa lungo un percorso continuo: dalla produzione di conoscenze fondamentali fino alla loro applicazione nella pratica clinica e nell'organizzazione e gestione dei sistemi sanitari.

Negli ultimi anni si è affermato un modello concettuale che mette maggiormente in relazione questi ambiti, ponendo al centro i bisogni di salute della popolazione. In questo contesto, per l'individuazione dei criteri adottati nel presente documento, si è fatto riferimento al paradigma della "clinically informed research", oggi ampiamente richiamato nei programmi europei quali Horizon Europe, Innovative Health Initiative ed ERA4Health. La *clinically informed research* è un approccio alla ricerca biomedica progettato a partire da evidenze, bisogni e conoscenze derivanti dalla pratica clinica reale, che integra il punto di vista dei clinici e l'utilizzo di dati clinici lungo l'intero ciclo della ricerca - dalla definizione della domanda scientifica e dalla progettazione dello studio, fino all'interpretazione, validazione e implementazione dei risultati - con l'obiettivo di orientare l'attività scientifica verso applicazioni diagnostiche, terapeutiche e assistenziali concretamente rilevanti per i pazienti.

Tale impostazione si caratterizza in particolare per:

- la definizione degli obiettivi sulla base di *unmet medical needs* chiaramente identificati;
- il coinvolgimento strutturato di clinici, pazienti e, ove pertinente, dei sistemi sanitari;
- l'utilizzo di dati clinici *real-world*, registri e coorti di pazienti
- l'attenzione a endpoint clinicamente rilevanti e all'impatto concreto sulla pratica sanitaria e sugli esiti di salute.

In questo approccio, la ricerca di base, traslazionale e clinica non rappresentano compartimenti separati, ma fasi interconnesse di un processo continuo di produzione e applicazione della conoscenza scientifica. In particolare, tra ricerca di base e ricerca clinica si colloca una fase intermedia, spesso definita translational research, che si articola in fasi diverse necessarie per giungere all'applicazione clinica e rappresenta il passaggio iniziale tra scoperta scientifica e sviluppo applicativo. Questa fase è già orientata verso specifiche patologie o bisogni clinici e costituisce una componente essenziale del percorso che conduce alle applicazioni cliniche.

Alla luce di questo quadro concettuale, si sono delineate le seguenti definizioni operative:

Progetto di ricerca di base

La ricerca di base in ambito sanitario può essere definita, in termini programmatici, come l'insieme sistematico e metodologicamente fondato di attività sperimentali e teoriche finalizzate all'acquisizione di nuove conoscenze sui principi fondamentali che regolano i fenomeni biologici, fisiopatologici e molecolari, in assenza di un orientamento diretto e immediato verso applicazioni cliniche od operative. Per le sue caratteristiche la ricerca di base non è legata a specifiche patologie ma è rivolta a conoscere i meccanismi di base e fisiologici dell'uomo ed è la premessa per lo sviluppo di ricerche biomediche su specifiche patologie o gruppi di patologia.

Essa si configura come una componente essenziale del sistema della ricerca e dell'innovazione, in quanto:

- contribuisce all'avanzamento del sapere scientifico attraverso la produzione di conoscenze originali e generalizzabili;
- consente la comprensione dei meccanismi alla base dello stato di salute e di malattia;
- alimenta, in modo strutturale, il continuum della ricerca biomedica.

In tale prospettiva, la ricerca di base rappresenta il fondamento cognitivo e metodologico su cui si sviluppano:

- la ricerca traslazionale, che traduce le acquisizioni scientifiche di base in applicazioni cliniche, diagnostiche e terapeutiche;
- la ricerca clinica e l'innovazione tecnologica, orientate al miglioramento dei servizi sanitari, degli esiti di salute e della sostenibilità dei sistemi sanitari.

In conclusione, la ricerca di base non rappresenta un ambito separato rispetto alle successive applicazioni, ma costituisce il presupposto indispensabile e strutturale per ogni progresso scientifico, clinico e tecnologico in ambito sanitario.

Output attesi

Avanzamento della conoscenza e pubblicazioni scientifiche.

Progetto di ricerca traslazionale

La ricerca traslazionale in ambito sanitario può essere definita, nel quadro di una programmazione istituzionale, come l'insieme coordinato di attività scientifiche e tecnologiche finalizzate a trasferire in modo sistematico le conoscenze generate dalla ricerca di base per consentire di soddisfare i bisogni sanitari di specifiche patologie e svolge il ruolo di creazione dei presupposti per lo sviluppo verso applicazioni cliniche concrete sul paziente, attraverso lo sviluppo e la validazione di strumenti diagnostici, terapeutici e prognostici. Essa si colloca lungo un continuum che connette la produzione di conoscenza fondamentale con l'implementazione clinica, configurandosi come una funzione ponte tra laboratorio e pratica medica, con l'obiettivo specifico di migliorare la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e la gestione delle patologie. La ricerca traslazionale mira quindi a trasformare le conoscenze di base in ipotesi clinicamente rilevanti, quali biomarcatori diagnostici e prognostici, strategie di stratificazione dei pazienti e nuovi approcci terapeutici.

Questa fase è guidata da bisogni clinici prioritari relative a specifiche patologie o gruppi di patologie, come la diagnosi precoce e il superamento della resistenza alle terapie. In tale ambito, assume particolare rilevanza la cosiddetta *early translational research*, ovvero la fase iniziale del processo traslazionale, nella quale risultati derivanti dalla ricerca fondamentale vengono orientati verso una o più specifiche patologie o gruppi nosologici, così come definiti dalle principali classificazioni internazionali delle malattie (ad esempio ICD – *International Classification of Diseases*, e sistemi di classificazione correlati).

Questa fase si caratterizza per:

- il passaggio da una conoscenza biologica generale a una contestualizzazione patologia specifica, con riferimento esplicito a entità nosologiche codificate a livello internazionale;
- l'identificazione e la prioritizzazione di bisogni clinici insoddisfatti all'interno di specifici ambiti di malattia;
- la costruzione di ipotesi di intervento fondate su meccanismi biologici rilevanti per la storia naturale e la fisiopatologia delle condizioni considerate.

La ricerca traslazionale, e in particolare la sua componente precoce, rappresenta pertanto uno snodo strategico del sistema della ricerca sanitaria, in quanto consente di:

- trasformare scoperte biologiche in ipotesi di applicazione clinica mirate a specifiche categorie di malattie;

- alimentare in modo strutturato la pipeline di sviluppo clinico, favorendo la generazione di studi clinici, inclusi trial di fase precoce;
- promuovere l'allineamento tra ricerca scientifica e sistemi di classificazione internazionali, facilitando la comparabilità, la trasferibilità e la scalabilità dei risultati.

Ai fini di una chiara definizione di ricerca traslazionale, è necessario fare, quindi, un particolare riferimento alla fase *early translational*, caratterizzata dalla raccolta e analisi di campioni biologici umani (es. tessuti, cellule, fluidi biologici), con possibile integrazione di informazioni cliniche o fenotipiche e orientata allo studio di meccanismi fisiopatologici di una particolare malattia e all'individuazione di biomarcatori, profili molecolari o caratteristiche fenotipiche in specifiche popolazioni umane patologiche o non.

Nell'ambito della ricerca traslazionale rientra anche la ricerca preclinica volta a valutare l'efficacia e la sicurezza di strategie diagnostiche o terapeutiche mediante modelli sperimentali rilevanti, quali colture cellulari tumorali, organoidi e modelli animali, fornendo dati essenziali per il successivo passaggio alla sperimentazione diretta sui pazienti di una specifica patologia.

Criteri identificativi

Ai fini della programmazione e del monitoraggio, le attività di ricerca traslazionale (con particolare riferimento alla fase *early* e alla fase preclinica) possono essere identificate sulla base dei seguenti criteri:

- Validazione preclinica di target terapeutici, biomarcatori o meccanismi patogenetici, con riferimento esplicito a una o più patologie classificate secondo sistemi internazionali (es. ICD);
- Studi su modelli biologici avanzati (es. organoidi, cellule staminali pluripotenti indotte – iPSCs, modelli animali) e/o su materiali biologici umani (sangue, liquido cerebrospinale, biopsie, tessuti), caratterizzati da un chiaro orientamento verso specifiche condizioni patologiche;
- Sviluppo, ottimizzazione e caratterizzazione di candidati farmaci, dispositivi diagnostici o strategie terapeutiche, con indicazione della popolazione target definita in termini nosologici;
- Studi pilota e proof-of-concept, anche in contesti preclinici avanzati o in coorti limitate di pazienti, finalizzati a dimostrare la fattibilità e il potenziale impatto clinico dell'intervento.

Output attesi

Gli esiti della ricerca traslazionale si configurano come risultati intermedi ma strategici nel percorso verso l'applicazione clinica sul paziente, tra cui:

- Validazioni preliminari di target, biomarcatori o interventi, rilevanti per specifiche categorie di malattie;
- Definizione di razionali scientifici solidi per l'avvio di studi clinici (in particolare trial di fase I-II);
- Strutturazione di pipeline di sviluppo coerenti con ambiti patologici chiaramente identificati e classificati;
- Produzione di evidenze trasferibili, comparabili a livello internazionale grazie all'allineamento con sistemi standardizzati di classificazione delle malattie.

In conclusione, la ricerca traslazionale, integrata con i sistemi internazionali di classificazione delle patologie alla base dell'erogazione dei servizi nell'ambito del SSN, rappresenta un elemento chiave per garantire coerenza, tracciabilità e impatto delle attività di ricerca sanitaria, favorendo un collegamento efficace tra avanzamento scientifico e bisogni di salute pubblica consentendo di creare i presupposti pratici per il miglioramento del trattamento o gestione di specifiche patologie o gruppi di esse.

Progetto di ricerca clinica

La ricerca clinica comprende progetti di ricerca condotti su soggetti umani, oppure su dati, informazioni o materiali biologici di origine umana, con l'obiettivo di generare conoscenze ed evidenze scientifiche rilevanti per la comprensione dei meccanismi delle malattie e per il miglioramento della prevenzione, diagnosi, prognosi, trattamento, organizzazione e qualità dell'assistenza sanitaria.

In linea con il concetto di *clinically informed research* adottato nei programmi europei di ricerca, questa tipologia di ricerca include anche studi che, pur non avendo come obiettivo immediato la valutazione di interventi sanitari o esiti clinici, utilizzano dati o materiali di origine umana per approfondire la fisiopatologia delle malattie, identificare biomarcatori, caratterizzare fenotipi clinici o stratificare i pazienti, contribuendo allo sviluppo di conoscenze con potenziale rilevanza clinica. La ricerca clinica comprende quindi studi interventistici, osservazionali e valutativi, nonché ricerche sui percorsi assistenziali, sugli esiti di salute e sull'efficacia delle strategie sanitarie nella pratica reale, oltre a studi traslazionali e analitici basati su dati clinici, omici o biologici derivati da popolazioni umane.

La ricerca clinica comprende quindi studi interventistici, osservazionali e valutativi, nonché ricerche sui percorsi assistenziali, sugli esiti di salute e sull'efficacia delle strategie sanitarie nella pratica reale, oltre a studi traslazionali e analitici basati su dati clinici, omici o biologici derivati da popolazioni umane. Questa tipologia di ricerca rappresenta la fase in cui le

conoscenze sviluppate nelle fasi precedenti vengono validate o approfondite nel contesto umano - attraverso pazienti, volontari sani, popolazioni o materiali biologici associati a dati clinici - contribuendo al miglioramento delle opportunità di cura, trattamento e gestione delle patologie come definite nelle codifiche internazionali o nazionali, per esempio, dai LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) o dagli ICD (*International Classification of Diseases*) e al miglioramento degli esiti di salute e della pratica clinica.

Un progetto è classificato come ricerca clinica qualora presenti almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Coinvolgimento diretto di pazienti, volontari sani o popolazioni assistite;
- Utilizzo di dati clinici individuali (identificabili, pseudonimizzati o anonimizzati), dati sanitari o dati biologici derivati da individui umani;
- Utilizzo o analisi di campioni biologici umani (es. tessuti, cellule, fluidi biologici), eventualmente associati a informazioni cliniche o fenotipiche;
- Studio di meccanismi di malattia, biomarcatori, profili molecolari o caratteristiche fenotipiche in popolazioni umane;
- Valutazione di esiti clinici, inclusi hard endpoint (es. sopravvivenza, eventi clinici maggiori) o surrogate endpoint validati;
- Analisi dell'efficacia, sicurezza, appropriatezza o costo-efficacia di interventi sanitari;
- Analisi dei percorsi assistenziali, degli esiti di salute o dell'organizzazione dei servizi sanitari;
- Impatto diretto o potenziale sulla pratica clinica, sulla comprensione delle patologie, sulla stratificazione dei pazienti o sullo sviluppo di nuove strategie diagnostiche o terapeutiche.

Conclusioni

Attraverso queste definizioni, il documento intende fornire un quadro di riferimento operativo che, pur riconoscendo la natura dinamica e interconnessa della ricerca biomedica, consenta una classificazione omogenea e motivata dei progetti presentati a finanziamento. L'obiettivo è garantire una classificazione scientificamente rigorosa ma al tempo stesso coerente con il contesto istituzionale e regolatorio di Regione Lombardia, evitando discontinuità tra le diverse fasi della ricerca e favorendo lo sviluppo di un ecosistema dinamico.