



Fondazione M. Tettamanti
M. De Marchi ONLUS
Eretta in Ente morale
con D.P.R. 24/02/87
Prefettura di Milano n. 196/325/1

FONDAZIONE TETTAMANTI

Per lo studio e la cura delle leucemie ed emopatie infantili

RELAZIONE DI GESTIONE AL 31 Dicembre 2017



Nel corso del 2017 la Fondazione ha svolto l'attività perseguendo gli obiettivi statuari di studio e cura della leucemia del bambino con la realizzazione di progetti finalizzati alla ricerca per raggiungere il miglioramento della qualità di vita dei bimbi ricoverati.

Nel 2017 il Centro Tettamanti ha pienamente beneficiato delle ottimali condizioni di lavoro derivanti dal trasferimento presso il nuovo Centro Maria Letizia Verga; ciò conferma ulteriormente la bontà dell'investimento che la Fondazione Tettamanti ha deliberato nel 2015 a sostegno della costruzione del nuovo Centro. Il posizionamento della struttura di ricerca della Fondazione Tettamanti, nella stessa struttura di cura, caratteristica unica dei Centri di Onco-Ematologia Pediatrica in Europa, rende ancora più efficiente e produttivo il trasferimento al letto del malato dei risultati della ricerca di laboratorio.

Il Comitato Maria Letizia Verga ha versato nell'esercizio 2017 € **500.000**, così come indicato nella Convenzione in atto. Tale somma è finalizzata a:

- a. protocolli di ricerca clinica Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) dell'Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP) di cui il Centro di Monza è coordinatore italiano ed europeo per numerosi protocolli clinici per la diagnosi e trattamento delle leucemie del bambino e adolescente. Un ambito di ricerca riguarda l'implementazione delle tecniche di valutazione della "Malattia Residua Minima" (MRM). La Fondazione Tettamanti è membro ufficiale del consorzio Euroflow ed ha come obiettivo quello di ottimizzare e standardizzare la tecnica citometrica mediante lo sviluppo dei pannelli di reagenti, le tecniche di preparazione del campione e lo sviluppo di software dedicati alla analisi automatizzata dei campioni superando i limiti delle soggettività operatore-dipendenti per un approccio sempre più affidabile e sensibile nella routine diagnostica e nella pratica clinica. In parallelo ha in atto lo sviluppo, a livello Europeo, dell'applicazione delle tecniche di sequenziamento massivo del genoma (NGS) che rappresenta il futuro di applicazione per la rapidità e i costi di applicazione per i futuri protocolli della LLA.
- b. Progetto "Comunicazione Cellulare", a sua volta suddiviso nello studio dell'interazione tra leucemia acuta linfoblastica e microambiente midollare per identificare bersagli di nuove



terapie; sviluppo di un modello che riproduca fedelmente la nicchia staminale ematopoietica della leucemia acuta mieloide; ricerca sui meccanismi di comunicazione all'interno della cellula leucemica per predire la ricaduta.

- c. Partecipazione a congressi internazionali volti a portare in discussione i risultati della ricerca scientifica, attività fondamentale per garantire il massimo livello di partecipazione ai programmi di ricerca integrati ed internazionali di cui la Fondazione Tettamanti fa parte.

Nel corso dell'esercizio 2017 il **Comitato Maria Letizia Verga** ha inoltre lanciato un programma di raccolta fondi specificamente rivolto al "passaporto genetico" e alla "medicina di precisione". Tale programma ha avuto come obiettivo la copertura di costi relativi a nuova strumentazione scientifica, materiale per analisi biologica molecolare, ricercatori dedicati e applicazione e sperimentazione di nuovi farmaci. La cifra raccolta, al netto dei costi di raccolta, è stata di € **250.288** ed è stata bonificata nell'aprile 2018.

Nell'esercizio 2017 l'**Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)** ha finanziato la Fondazione Tettamanti con grants individuali e con il grant "5 x 1000"; l'importo complessivo dei progetti finanziati è stato di € **596.000**. In particolare sono stati riconfermati i progetti pluriennali volti allo sviluppo di un sistema innovativo per conferire alle cellule del sistema immunitario la capacità di combattere la leucemia tramite i recettori chimerici, mediante modificazione genetica. In questo contesto i vettori di terapia genica solitamente utilizzati sono i virus che hanno tuttavia alti costi e problematiche associate alla fabbricazione e sicurezza del processo e del prodotto terapeutico. Per ridurre le problematiche associate ai vettori virali che limitano finora l'applicazione clinica della strategia dei recettori chimerici, i ricercatori della FT hanno pensato di utilizzare metodiche non virali di manipolazione genica. Una valida alternativa che è stata messa a punto con successo sfrutta il sistema cosiddetto "Sleeping Beauty", basato sull'uso di molecole di DNA circolari, dette "Trasposoni" che, veicolate nel nucleo cellulare tramite esposizione della cellula ad un campo elettromagnetico (tecnica di nucleofezione), sono capaci di inserirsi nel genoma umano. I trasposoni permettono di rendere la terapia genica più economica, sicura largamente applicabile. Tramite tale metodologia i ricercatori di FT sono riusciti a manipolare geneticamente diversi effettori immunitari, inserendo nel genoma umano i recettori chimerici. Il secondo filone di ricerca sostenuto dai grants AIRC riguarda la caratterizzazione genomica delle LLA con l'obiettivo di definire in modo sempre



più preciso il profilo genetico di ogni singolo caso e per identificare possibili bersagli genetici contro cui sono oggi disponibili nuovi farmaci di precisione.

Un finanziamento significativo nell'anno 2017 è pervenuto dagli accordi di programma con la **Società Formula Pharmaceuticals Inc.** già in atto dal 2015 (€ 1.100.668). Come noto Formula Pharmaceuticals è una società specializzata nel settore della immuno-oncologia. Inizialmente orientata alla ricerca di un vaccino contro il cancro, nel 2014 Formula ha spostato il proprio focus sull'immunoterapia mediata dai recettori chimerici. FT ha depositato un brevetto innovativo sulla manipolazione non virale di cellule del sistema immunitario a scopo terapeutico. Il brevetto, come FT, è stato depositato con i nomi del suo Direttore (A.Biondi) e di tre ricercatori (E.Biagi; C.Magnani; S.Tettamanti). Gli accordi di collaborazione tra FT e Formula prevedono il finanziamento specifico di progetti sotto la denominazione di "Research Sponsored Agreement-RSA". Inoltre, nell'ambito dei rapporti con Formula Pharmaceuticals, la Fondazione risulta beneficiaria di n. 332.695 azioni, di valore nominale di USD 0,0001, pari all'1,3% del capitale sociale di Formula Pharmaceuticals, Inc.; tali azioni, essendo state ricevute a titolo gratuito, sono iscritte in bilancio per un valore pari a euro zero.

Il "Research Sponsored Agreement" di Formula ha avuto, nel 2017, l'obiettivo di sviluppare un protocollo clinico che utilizza la metodologia sviluppata dai Ricercatori del FT per il trattamento della LLA acuta del bambino e adulto refrattaria ad ogni trattamento. Condizione indispensabile allo sviluppo di un programma di terapia genica è stata la certificazione del Laboratorio Stefano Verri, in cui opera personale della FT, per la manipolazione genetica somatica di cellule ad uso terapeutico. Dopo ispezione AIFA, avvenuta nel gennaio 2015, l'autorizzazione è stata confermata e divenuta pienamente operativa nel gennaio 2017. Durante il 2016 sono stati ottenuti tutti i risultati necessari per la preparazione dell'"Investigational Medical Product Dossier" che è stato sottomesso ad AIFA per approvazione che con grande soddisfazione è stata ottenuta nel Giugno del 2017. Nello stesso tempo è stato ottenuto il parere positivo da parte del Comitato Etico di Monza e la conseguente apertura per arruolamento al protocollo. Si tratta del primo protocollo in Europa che è stato interamente sviluppato in ambito accademico che prevede l'utilizzo di cellule CIK trasdotte con metodo non virale con il gene codificante per il CD19 per il trattamento della LLA-B del bambino e adulto. L'investimento ottenuto da Formula è stato finalizzato allo sviluppo del protocollo clinico per la produzione dei dati preclinici richiesti per l'IMPD, le attività in outsourcing (produzione dei dati



di tossicologia preclinica in GLP, produzione dei plasmidi in condizioni GMP) richiesta dalle normative vigenti e per la consulenza con il Dr. Dastoli come Responsabile di R&D del progetto. Il finanziamento ricevuto nel 2017 coprirà anche i costi che verranno sostenuti nell'anno 2018 e pertanto nel bilancio 2018 sono stati accantonati fondi a patrimonio vincolato per € 680.352.

Nell'esercizio 2017, il **Comitato Stefano Verri** ha assunto a proprio carico l'onere di € **70.000** a parziale copertura del progetto di ricerca sul ruolo delle cellule mesenchimali e di nuove molecole nella patogenesi della "Graft Versus Host Disease-GVHD, complicanza gravata di elevata morbilità e mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).

Di notevole rilevanza è stato il contributo straordinario di € **60.000** dell'**Associazione "Quelli che....con Luca"** destinato sia al finanziamento di alcune attrezzature che del progetto di sviluppo di nuovi recettori chimerici diretti contro antigeni espressi dalla Leucemia mieloide acuta (LMA).

Durante il corso dell'esercizio 2017 è inoltre stato concluso l'accordo di collaborazione scientifica per gli anni 2017 e 2018 con la fondazione Menarini Biomarkers Singapore PTE LTD, che ha generato un contributo per l'esercizio 2017 pari a € **123.000** a favore della Fondazione Tettamanti. La firma dell'accordo di collaborazione è stata approvata dal Cda della Fondazione Tettamanti in data 20 Luglio 2017.

Infine la **Fondazione Mascherpa** ha versato nell'esercizio un contributo di € **130.000** per il completamento delle attrezzature scientifiche dei laboratori "biobanca 1-2 e Genomica 2".

Per quanto riguarda i costi va evidenziato che la Fondazione MBBM ha comunicato nei primi mesi del 2018 l'intenzione di addebitare alla Fondazione Tettamanti i costi relativi alla gestione della struttura del Centro Maria Letizia Verga per gli anni 2016 e 2017; questo sebbene non esista al momento una convenzione attiva. L'importo comunicato è di € **106.703** per ciascun anno. Le spese relative ai due esercizi sono state contabilizzate in base alla loro natura nelle voci Oneri per progetti di ricerca e Oneri di supporto generale.

Nel rendiconto sono state accantonate per € **238.298** le quote di ammortamento su attrezzature elettroniche, computer, mobili ufficio, arredi ed impianti con le stesse percentuali adottate nei precedenti esercizi.



Il portafoglio di obbligazioni, azioni, buoni di risparmio e relativo deposito bancario è iscritto in contabilità all'importo di € **2.368.372**. Il valore di mercato al 31.12.2017 è di € **2.423.991** con una differenza positiva di € **55.619**.

I dati riportati nell'estratto conto bancario al 31.12.2017 corrispondono alle operazioni effettuate e coincidono con il saldo contabile in € **503.730**. Tutte le operazioni bancarie sono state effettuate su Banca Prossima sul c/c 5000/1000/00060581 e per la gestione titoli su conto 05000/9000/09003669, controllate periodicamente e verbalizzate dal Collegio dei Revisori.

Si segnala inoltre che al personale dipendente è stato corrisposto il trattamento previsto dal CCNL per il commercio rinnovato con le OOSS di categoria l'01.04.2015, riconoscendo gli aumenti previsti con gli inquadramenti ed i benefici economici spettanti deliberati dal Consiglio di Amministrazione e relativi oneri riflessi, compresi Fondo Est e QUAS per i biologi responsabili di settore, con una spesa complessiva di € **1.111.493** che comprende il TFR di € **48.989**; la spesa comprende anche i compensi a professionisti, collaboratori e prestazioni occasionali per € **138.955**, oltre ad oneri riflessi. Le borse lavoro per la ricerca erogate ammontano a € **117.026**.

I contributi Previdenziali, Assistenziali ed Erariali sono stati regolarmente versati alle scadenze, compresi quelli INPS ed INAIL, per il personale dipendente, sui contratti per progetto ancora in atto, sulle collaborazioni coordinate e continuative e sulle borse lavoro per la ricerca. Tutto ciò ha permesso di assicurare l'intera attività con risultati lusinghieri in Italia e all'estero.

Fra le consulenze amministrative e professionali è compreso l'onere per il mandato alla Società di Revisione PwC di Milano.

Il bilancio e le attività del comitato sono sottoposti, a norma di statuto, al controllo dei Revisori dei Conti.

A partire dall'esercizio 2016 il bilancio è volontariamente sottoposto a revisione contabile da parte di PricewaterhouseCoopers SpA.