

- trascrizionali così come gli effetti di specifici acidi grassi con azione pro- od anti-infiammatoria. I risultati ottenuti dimostrano l'esistenza di un circuito regolatorio all'interno del tessuto adiposo, in grado di controllare la risposta infiammatoria.
- Effetti anti-infiammatori di composti polifenolici in DC. Abbiamo valutato la capacità di componenti bioattivi del cibo di prevenire o migliorare alterazioni immunologiche e infiammazione inappropriata. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il metabolita polifenolico PCA esercita effetti anti-infiammatori in DC, che correlano con una maggiore attivazione del fattore trascrizionale PPAR γ . L'attività di ricerca svolta in questo settore ha consentito la stesura di una review sull'argomento.
 - *Ruolo dei segnali trasdotti da PRR nella regolazione dell'omeostasi intestinale e nello sviluppo di malattie infiammatorie croniche*
 - Nell'ambito degli studi riguardanti la regolazione dell'omeostasi intestinale in condizioni fisiologiche e di infiammazione cronica, condotti in collaborazione con l'Ospedale Gemelli abbiamo caratterizzato gli effetti del terreno condizionato di cellule epiteliali intestinali (*Intestinal Epithelial Cells*, IEC) sul fenotipo e sulle funzioni di cellule del sistema immunitario. I risultati ottenuti suggeriscono che le IEC esposte a ligandi del TLR8 favoriscono il differenziamento di una popolazione di cellule con caratteristiche *macrofago-like*, esprimenti marcatori di macrofagi e DC e un caratteristico pattern di citochine, e sono in grado di indurre una forte attivazione di linfociti T $\gamma\delta$ con conseguente produzione di IFN- γ . Inoltre, in collaborazione con la il Dipartimento BCN è stata iniziata una caratterizzazione dell'espressione dei TLR e dei recettori degli estrogeni in popolazioni cellulari del sangue periferico di questi pazienti e un'analisi metabolica a livello delle biopsie di colon.
 - *Studio degli effetti indotti da radiazioni ionizzanti in sferoidi tumorali multicellulari.*
 - Studi precedenti del gruppo hanno dimostrato che gli sferoidi tumorali tridimensionali (MTCS) sono un valido modello cellulare per studiare la risposta dei tumori ad agenti antineoplastici, incluse le radiazioni ionizzanti (RI). In collaborazione con l'Università di Roma Sapienza, tali studi sono stati estesi all'analisi del ruolo svolto dagli esosomi nella risposta di MTCS di osteosarcoma umano alle RI. I dati ottenuti indicano che gli esosomi isolati dagli MTCS portano con sé *signatures* dielettriche, correlate con l'istotipo del tumore dal quale vengono rilasciati o riconducibili al trattamento con RI, sottolineando l'importanza degli esosomi come strumenti per monitorare l'efficacia e l'evoluzione nel tempo dei trattamenti antitumorali.

Reparto Immunoterapia sperimentale

Il recente progresso delle ricerche nel settore dell'immunologia e delle biotecnologie ha aperto nuove opportunità allo sviluppo di strategie di immunoterapia contro i tumori e le infezioni croniche gravi nell'uomo, strategie che meritano particolare attenzione per le potenziali ricadute sulla salute pubblica.

L'attività complessiva del Reparto è dedicata alla ricerca di base, preclinica e traslazionale finalizzata allo sviluppo di nuovi biofarmaci, con una particolare ma non esclusiva attenzione a farmaci cellulari, da utilizzare in sperimentazioni cliniche innovative di immunoterapia.

A questo scopo, nell'ambito del Reparto, è stata attivata una *cell factory*, FaBioCell (Farmaci Biologici e Cellulari), autorizzata dall'AIFA alla produzione di farmaci cellulari in conformità con la normativa vigente. FaBioCell (<http://www.iss.it/>) opera in accordo con le GMP, un insieme di regole che stabiliscono gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico mediante l'applicazione di un sistema di

qualità certificato. Scopo delle GMP è di garantire la sicurezza e la qualità dei prodotti medicinali al fine di minimizzare i rischi per i pazienti sottoposti alla sperimentazione.

Il Reparto, inoltre, gestisce la *facility* per studi di espressione genica mediante *microarrays* e lo stabulario speciale per topi SCID, topi transgenici e topi *knock-out* per recettori di citochine e fattori di trascrizione ad esse correlate.

Le principali attività del Reparto comprendono:

- attività di ricerca e sviluppo di nuove strategie di immunoterapia verso neoplasie solide e oncoematologiche focalizzata sullo sviluppo di terapie innovative trasferibili alla clinica, basate sull'uso di DC ottenute con IFN di tipo I, sull'utilizzo concomitante di molecole immunomodulanti o ad attività pro-apoptotica;
- attività di ricerca e sviluppo finalizzate alla definizione e validazione di protocolli innovativi per il differenziamento e/o l'espansione in vitro di cellule del sistema immunitario umano, in conformità con le GMP;
- produzione di farmaci cellulari per l'avvio di sperimentazioni cliniche di fase 0-1, in collaborazione con IRCCS e Università;
- identificazione e valutazione in modelli sperimentali di reagenti, strategie e biomarcatori utili alla definizione di protocolli clinici innovativi di immunoterapia;
- studio del *crosstalk* tra cellule cancerose e cellule immuni, con particolare attenzione a DC, nel controllo del potenziale metastatico tumorale in modelli murini e mediante l'utilizzo di *nano-devices*;
- analisi del ruolo dell'IFN di tipo I, e del suo segnale cellulare, nella risposta immunologica ai tumori in modelli sperimentali murini e preclinici;
- analisi degli effetti di terapie combinate di IFN di tipo I e farmaci epigenetici in cellule tumorali umane e in modelli murini;
- studio del ruolo del segnale dell'IFN di tipo I nell'attività di DC in infezioni da M tuberculosis e BCG;
- studi di *Gene Expression Profiles* (GEP) e microRNA in modelli cellulari, sperimentali murini e preclinici in campo oncologico e delle infezioni croniche;
- sviluppo di modelli murini umanizzati per studi oncologici e delle infezioni croniche;
- attività di promozione e coordinamento della ricerca traslazionale nel settore della immunoterapia e dell'adiuvanza nel contesto nazionale e internazionale;
- attività collegate ai progetti per l'infrastruttura pan-europea *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (EATRIS);
- attività di coordinamento del nodo italiano di EATRIS, IATRIS, una rete di istituzioni di eccellenza con competenze complementari nell'area della medicina traslazionale orientata non solo allo sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), ma anche ai prodotti per *Imaging* Molecolare, Piccole Molecole e Vaccini.

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

- Svolgimento di attività sperimentali relative allo studio dei meccanismi di *antigen processing* e di *trafficking* intracellulare dell'antigene nelle IFN-DC (Spadaro *et al. Blood* 2012;119:1407-17) e allo sviluppo di vaccini terapeutici per il trattamento di pazienti con linfomi indolenti non-Hodgkin (NLH) a cellule B (collaborazione con l'AO Sant'Andrea, Roma) mediante l'acquisizione di linee continue di linfomi mantellari e follicolari e di campioni biologici (linfonodi, sangue periferico e midollare) ottenuti dai pazienti.
- Studi (collaborazione con il CRO, Aviano), per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni di linfoma mantellare mediante l'uso del modello chimerico di topi SCID ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID).
- Attività dell'officina farmaceutica FaBioCell – Preparazione del vaccino e trattamento di sei pazienti nell'ambito della sperimentazione clinica di Fase I "*IFN-Dendritic cell-based*

immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients” (Collaborazione con IDI e AO Sant’Andrea, Roma). Sviluppo e convalida della metodica di espansione *ex vivo* di cellule *Natural killer* (NK) per il trattamento di pazienti con neoplasie ematologiche (Collaborazione con Università Sapienza di Roma).

- Svolgimento delle attività sperimentali su modelli umani e murini relative ai progetti: *Control of direct and immune-mediated antitumor activities of IRF-8 by epigenetic drugs in colorectal cancer* (AIRC 11610 PI Gabriele); *Dissecting innate immune signaling in intestinal mucosa: role in shaping the inflammatory microenvironment and T cell responses in inflammatory bowel disease* (ISS-USA PI Gabriele). In dettaglio: valutazione del ruolo di CXCR4 in cellule tumorali umane e della correlazione tra potenziale metastatico e infezioni virali; studio dell’attività antitumorale e immunomodulante degli inibitori delle pompe protoniche (PPI) in modelli di melanoma; studio del ruolo di IRF-8 nel *crosstalk* tra cellule immuni e melanoma in modelli murini IRF-8 KO trapiantati con linee di melanoma B16.F10 anche mediante di dispositivi microfluidici per il monitoraggio in real-time basati su nanotecnologie; valutazione dell’attività antitumorale del trattamento combinato con IFN-I e farmaci epigenetici (azacitidina) su linee murine di melanoma e di carcinoma del colon; studio del ruolo di IFN-I/microRNA nel differenziamento di DC; studio del ruolo di IRF-8 e delle popolazioni di DC da esso controllate nell’infezione da Mtb e in strategie vaccinali per la TB; valutazione dell’attività immunomodulante degli antigeni tubercolari PstS1, Ag85B e Ag85A sulla capacità delle DC di stimolare linfociti T *naïve* e *memory in vitro* e *in vivo*; studio del ruolo dell’IFN nella funzione di DC in pazienti con TB latente e attiva; studio dell’over-espressione di IRF-8 e IRF-1 in DC umane; studio del ruolo delle DC e dell’asse IL-33/ST2 in un nuovo modello murino di allergia al polline di cipresso nCupa1 (Collaborazioni con MIPI dell’ISS e University of Glasgow, UK); studio degli effetti dell’infezione da HIV-1 (X4 e/o R5 strains) in cellule di CRC (Progetto AIDS – Fas 3H/24 PI Toschi); scrittura del manoscritto relativo al progetto completato “Development of a novel approach in hazard risk assessment of reproduction toxicity by a combination and application of in vitro, tissue and sensor technologies” (Collaborazioni con il SPVSA dell’ISS).

Reparto Lipidi e arteriosclerosi

L’attività del Reparto è fortemente incentrata nello studio di alcune specializzazioni delle membrane cellulari in particolare i) la caveola: una porzione distinta della plasma membrana in cui è contenuta l’associazione molecolare che organizza il segnale cellulare. Questo sub-compartimento cellulare rappresenta anche un sito elettivo per lo studio della formazione neoplastica e del metabolismo lipidico e un possibile bersaglio farmacologico; ii) gli esosomi organelli di 50-100 nm secreti da tutti i tipi cellulari attraverso un meccanismo di esocitosi, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Contengono miRNA, mRNA, molecole segnale, fattori di trascrizione ecc. che sono in grado di trasferire con grande efficienza da cellula a cellula conseguendo un effetto fisiologico di omeostasi cellulare. In modo antitetico gli esosomi provenienti da cellule patologiche (tumorali) trasmetteranno molecole in grado di indurre modificazioni epigenetiche. Caveole ed esosomi condividono porzioni di membrana comuni ma formano microdomini funzionalmente distinti secondo un piano cellulare pianificato. Isolati i due domini e analizzati con la proteomica, lipidomica o per gli RNA contenuti è possibile ottenere un insieme unico e integrabile di informazioni sugli avvenimenti molecolari che modificano il programma di un tumore primario in un metastatico. Tutti i componenti del gruppo di lavoro partecipano attivamente nel programma di ricerca che

essenzialmente ha studiato in questa fase 1 il passaggio di informazione cellula-cellula attraverso la secrezione degli esosomi: meccanismi di diffusione tumorale.

Per poter quantificare il passaggio di informazioni cellula-cellula che avviene con gli esosomi abbiamo messo a punto una metodologia innovativa di marcatura metabolica dei lipidi che compongono la membrana degli esosomi. Grazie ad un acido grasso fluorescente precursore di fosfolipidi possiamo adesso visualizzare con il FACS gli esosomi. Come conseguenza possiamo contare, conoscere il diametro e l'intensità di fluorescenza di ogni singola vescicola grazie al confronto con biglie pretrattate di riferimento. Comunque il risultato più importante ottenuto consiste nell'aver quantificato il numero di esosomi trasferiti per cellula che ci permetterà di poter valutare la dinamica del cambiamento cellulare indotto dal carico di molecole incluse negli esosomi.

Infatti un sottoprogetto di questo studio ha messo in luce il ruolo degli esosomi nella diffusione di tossine batteriche quali la colerica CT o il fattore di necrosi *Cytotoxic Necrotizing Factor 1* (CNF1). I risultati mostrano che cellule di melanoma trattate con le tossine producono attivamente esosomi che raccolti a 24, 48 e 72 ore sono in grado di trasmettere a cellule non trattate con tali tossine gli effetti morfofunzionali – biochimici (aumento del cAMP delle GTP-asi citoscheletriche) attribuibili alla presenza delle sub unità attive di tali tossine all'interno delle vescicole esosomiali. Questi risultati insieme alla possibilità di quantificare gli esosomi fluorescenti e il loro trasferimento sulla cellula appaiono particolarmente interessanti in quanto ci permettono di misurare tramite ELISA il contenuto di molecole di tossine incluse in un singolo esosoma e il loro effetto diretto sulla cellula, per es. l'aumento di cAMP. Ciò consente in modo estremamente sensibile e completamente innovativo di esplorare la comunicazione intercellulare.

Questi dati saranno presentati al congresso ISEV *International Society for Extracellular Vesicles* 15-17 aprile 2013 e prevediamo di completare a breve un manoscritto sull'argomento.

Questi sono i prossimi obiettivi della triennale che abbiamo iniziato e svilupperemo:

- meccanismi molecolari della secrezione/internalizzazione di cav-1 in cellule di melanoma e suo ruolo nella progressione tumorale;
- espressione di cav-1 in esosomi isolati da siero di pazienti con diverse patologie e identificazione di eventuale materiale genetico trasportato.

Attività nell'ambito della infrastruttura europea EATRIS

EATRIS, l'Infrastruttura Europea dedicata alla Medicina Traslazionale, sta entrando nella sua fase operativa. Per il nostro paese l'ISS coordina le attività della rete dell'Infrastruttura Nazionale IATRIS. Nell'ambito della piattaforma *Small Molecules* sono state organizzate diverse teleconferenze e meeting sia con i rappresentanti delle istituzioni partecipanti alle infrastrutture di ricerca (Istituto Mario Negri e Alleanza contro il Cancro) che con i proponenti dei progetti pilota presentati in seguito ad una call bandita nel 2011. Le attività della piattaforma italiana *Small Molecules* sono state anche presentate ad un meeting delle infrastrutture europee *Small Molecules* ad Amsterdam.

Per quanto riguarda l'attività svolta nel 2012, come da programma abbiamo realizzato una nuova metodologia che rende gli esosomi (exo) di cellule di melanoma metabolicamente marcati grazie all'uso di precursori di fosfolipidi fluorescenti. Questo ci ha permesso di convertire via FACS un singolo exo in un quantum fluorescente il cui valore di intensità permette di quantizzare il numero degli exo trasferiti da cellula a cellula.

Reparto Metodologie trasfusionali

L'attività del Reparto riguarda progetti che hanno come modello le cellule staminali mesenchimali (*Mesenchymal stem cell*, MSC), una popolazione cellulare che ha suscitato

grande interesse negli ultimi anni per le numerose potenzialità sia nella medicina rigenerativa che nell'interazione con le cellule tumorali.

Le MSC possono essere ricavate da numerosi tessuti, la nostra attenzione si è rivolta alle cellule ottenute dalla gelatina di Wharton del cordone ombelicale (WJ-MSC), che sono caratterizzate da una maggiore staminalità e da una ridotta immunogenicità rispetto a quella osservata con MSC derivate da midollo o da altri tessuti. Le WJ-MSC sono state purificate e mantenute in coltura per oltre 20 passaggi conservando un fenotipo costante (positivi per CD105, CD73, CD90) e senza mostrare alterazioni del cariotipo.

Le WJ-MSC sono state utilizzate per migliorare l'amplificazione delle cellule staminali ematopoietiche derivate da sangue di cordone da trapiantare in topi immunodepressi. A tale scopo negli anni passati abbiamo utilizzato combinazioni di citochine: in particolare, la trombopoietina combinata con l'acido valproico si è dimostrata mantenere lo stato indifferenziato delle cellule ematopoietiche. Le WJ-MSC sono state utilizzate in co-culture con cellule staminali/progenitrici ematopoietiche e hanno determinato l'amplificazione del numero delle cellule CD34+ e il mantenimento di questa popolazione indifferenziata per oltre 20 giorni, con una percentuale di oltre il 60% e con un incremento di tre volte rispetto al controllo. *In vivo*, nel modello animale immunodepresso (topi NOD-SCID), l'attecchimento dopo trapianto dei progenitori ematopoietici coltivati in presenza di WJ-MSC si è rivelato aumentato di circa tre volte rispetto a quello ottenuto dopo trapianto delle cellule CD34+ non espanse; inoltre, attraverso esperimenti di trapianto secondario e terziario in cui è stata confermata la presenza di cellule CD45 positive nel midollo dei topi trapiantati, è stata dimostrata la staminalità delle cellule coltivate con WJ-MSC.

Per uno studio di interazione con le cellule tumorali, le WJ-MSC sono state cimentate con cellule staminali di adenocarcinoma di polmone. Il ruolo delle cellule mesenchimali sulle cellule cancerose è ancora controverso essendo stata descritta in letteratura un'azione sia pro-tumorigenica che anti-tumorigenica, ma comunque un'azione tumore-specifica. Sono in corso esperimenti su modelli murini immunodepressi per verificare l'influenza delle WJ-MSC sia sugli *xenograft* ottenuti con cellule staminali di adenocarcinoma di polmone, attraverso iniezioni intratumorali o intravenose di WJ-MSC marcate con RFP (*Red Fluorescent Protein*) mediante vettori lentivirali, sia inducendo lo *xenograft* cotrapiantando le WJ-MSC e le cellule staminali di adenocarcinoma di polmone.

Un'altra linea di ricerca del Reparto è stata rivolta alla produzione di anticorpi verso cellule tumorali di adenocarcinoma polmonare. Sono stati preparati antisieri contro cellule staminali di adenocarcinoma, con un alto titolo. Gli ibridomi sono stati selezionati e sono stati preparati anticorpi monoclonali. Tre di questi sono positivi verso le cellule staminali di adenocarcinoma di polmone, e molto meno verso le stesse cellule tumorali differenziate e verso linee commerciali. Sono in corso studi funzionali al fine di valutare l'effetto di questi anticorpi sulla proliferazione, sul differenziamento e l'apoptosi. Gli anticorpi testati interagiscono in maniera specifica sulle sezioni di *xenograft* ottenuti in topi immunodepressi.

Inoltre sono in corso esperimenti per valutare la positività e la specificità degli anticorpi monoclonali su sezioni di tessuto polmonare normale, di adenocarcinoma e metastatico.

Attività di controllo. Il Reparto svolge un'importante attività di valutazione relativa alla qualità e sicurezza dei farmaci emoderivati, in particolare di valutazione dei dossier per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), variazioni e rinnovi secondo procedure nazionali, di mutuo riconoscimento, centralizzate e decentrate.

Partecipa con suoi esperti ai tavoli istituzionali (Ministero della Salute, AIFA) in cui sono trattati temi relativi alla qualità/sicurezza degli emoderivati e dei farmaci di interesse ematologico.

Con i suoi esperti designati si occupa di valutare, nell'ambito della sperimentazione clinica di fase I, qualità, farmacodinamica e protocollo clinico dei dossier di farmaci emoderivati e ricombinanti di nuova istituzione destinati ai pazienti con coagulopatie congenite e con alterazioni della componente piastrinica del sangue.

Inoltre, nel Reparto c'è un ispettore senior che effettua attività ispettiva a Stabilimenti di Produzione farmaceutica di "sostanza attiva" e di "prodotto finito", tra cui i farmaci emoderivati. Sono state effettuate 11 ispezioni nel 2012, in qualità di team leader.

Registri. Il Reparto cura il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC), che è attivo dal 2006 e è inserito nel Piano Statistico Nazionale. Sono raccolti dati su 8.000 soggetti affetti da malattie emorragiche congenite, di cui circa 1900 emofilici gravi.

Il registro permette di disporre di informazioni sulla prevalenza e sulle complicanze. Inoltre, svolge il monitoraggio dei dati sul trattamento farmacologico dell'emofilia in Italia, fornendo informazioni molto utili nell'ambito della pianificazione clinica ed economica dei bisogni terapeutici attuali e di quelli futuri, anche in previsione dei cambiamenti correlati all'invecchiamento della popolazione emofilica.

Nel 2012 sono state svolte le seguenti attività:

- Dimostrazione dell'effetto positivo delle WJ-MSC nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici e di miglior engraftment nel modello murino.
- Preparazione di anticorpi monoclonali verso cellule staminali di adenocarcinoma di polmone.
- Attività di controllo su farmaci emoderivati (55 pareri espletati)
- Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite relativo all'anno 2011.

Reparto Oncologia medica

Il Reparto svolge attività sia di ricerca che di tipo istituzionale e è articolato in tre Unità.

Per quanto riguarda l'attività di tipo istituzionale, essa consiste attività effettuate tramite partecipazione come membro/esperto e come supervisore di tutto il settore oncologico della commissione di comma c, come esperto nel settore oncologico ed esperto della valutazione e monitoraggio degli emoderivati. È importante sottolineare che l'attività svolta nell'ambito della valutazione degli studi di fase I del settore oncologico è un'attività strategicamente importante nell'ambito dell'ISS in quanto consente di garantire una supervisione di tutte le sperimentazioni cliniche in questo settore, tenendo presente che esse rappresentano la maggioranza degli studi clinici di fase I.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca essa viene svolta nell'ambito del Reparto sia attraverso progetti condotti in maniera del tutto autonoma, sia attraverso progetti realizzati in collaborazione con altri reparti del Dipartimento EOMM e altri Dipartimenti/Centri dell'ISS.

Le attività della prima Unità di ricerca sono organizzate su due progetti principali: i) lo studio di alcuni microRNAs e sul loro ruolo svolto nel controllo dell'ematopoiesi normale e leucemica; ii) lo studio del ruolo dell'ipossia nella regolazione dei miRNAs e dei geni bersaglio nella biologia del cancro, con lo scopo di identificare dei nuovi bersagli terapeutici (Ricerca Finalizzata 2010). Per questi due progetti, enfasi viene rivolta allo studio del miR-146a, in quanto miR-146a svolge un ruolo importante nel controllo della risposta immune innata e ha come uno dei suoi bersagli molecolari naturali il CXCR4, il recettore dell'SDF-1 alfa. In particolare, sono in corso studi miranti a chiarire come: i) una deregolazione dell'espressione del miR-146a possa essere alla base di una forte espressione del CXCR4 osservata in particolare in alcune leucemie monocitarie acute; ii) l'espressione del miR-146a sia modulata dall'ipossia in cellule ematopoietiche normali e leucemiche tramite i fattori trascrizionali HIF-1 alfa e HIF-2

alfa; iii) l'espressione anomala del miR-146a possa essere alla base dell'espressione alta del CXCR4 osservata nei tumori solidi, in particolare della mammella, più aggressivi.

Inoltre, questa Unità di ricerca è responsabile dello studio della regolazione del *pathway* regolatorio miR-146a/CXCR4 nei linfociti umani CD4+ infettati dal virus HIV (studio finanziato AIDS, realizzato in collaborazione con il Centro AIDS ISS).

In aggiunta, la suddetta Unità di ricerca si occupa anche dello studio del profilo dei microRNA degli esosomi rilasciati da cellule di carcinoma prostatico (attività finanziata Italia/USA) e dello studio di TM9SF4, un gene implicato nel cannibalismo tumorale ed espresso a livello del sistema ematopoietico (Borsa Lady Tata foundation e RF 2010).

Infine, in collaborazione con il Dipartimento BCN, la prima Unità di ricerca collabora allo studio del ruolo dell'ipossia e del miR-143 nella regolazione del complesso proteico associato alla distrofina (DPC) e della sua implicazione nei deficit cognitivi nella Distrofia Muscolare di Duchenne (Unità operativa Ricerca finalizzata 2011-2012/ Telethon 2013 richiesti).

La seconda Unità di ricerca svolge da anni studi molecolari miranti a definire il ruolo funzionale e i bersagli molecolari di alcuni miR nell'ambito del differenziamento ematopoietico. In particolare, nell'ultimo anno l'attività di ricerca è stata rivolta a chiarire il ruolo svolto dal miR-486 nei meccanismi di controllo della sintesi di emoglobina fetale in cellule eritroidi adulte. Particolare enfasi è stata data all'identificazione di un bersaglio molecolare di questo microRNA. Uno di questi bersagli è stato identificato nell'mRNA di BCL11A, un fattore trascrizionale che agisce da repressore del gene gamma-globinico. In parallelo, questa Unità di ricerca è coinvolta nello studio dei meccanismi molecolari attraverso i quali lo Stem Cell Factor riattiva la sintesi di emoglobina fetale in cellule eritroidi adulte. Questi studi vengono effettuati in collaborazione con il Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi.

L'attività prevalente della terza Unità di ricerca viene svolta nell'ambito oncologico attraverso una serie di ricerche miranti a determinare un possibile effetto di nuovi farmaci anti-tumoralmente a livello della popolazione delle cellule staminali tumorali e a determinare i meccanismi che determinano la deregolazione del fattore trascrizionale omeotico HEX in alcune leucemie acute (leucemia acuta promielocitica) e nel carcinoma dell'ovaio e che sono responsabili dell'attivazione dell'angiogenesi in queste cellule tumorali. Questa Unità di ricerca è coinvolta in numerose collaborazioni con altri Reparti del Dipartimento.

L'attività di ricerca del Reparto di Oncologia Medica nel 2012 si è concentrata lungo tre filoni: i) caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumoralmente (inibitori di SMAC/DIABLO, salinomicina) nel carcinoma dell'ovaio e nel glioblastoma; ii) relazione fra ematopoiesi e angiogenesi studiata in vari modelli sperimentali; iii) studio del ruolo di alcuni miR nel controllo dell'ematopoiesi (miR-146a) e dell'eritropoiesi (miR-486).

Reparto Oncologia molecolare

I progetti sviluppati nell'ambito del Reparto hanno avuto come obiettivo principale lo studio dei microRNA nel melanoma e, in collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna, in cellule di sarcoma.

Risultati promettenti sul loro possibile utilizzo come marcatori diagnostici e/o prognostici nonché come agenti terapeutici sono derivati da studi di espressione e funzione dei microRNA e dei possibili geni bersaglio.

Nel melanoma, dove avevamo già dimostrato il ruolo tumorigenico dei miR-221 e -222, abbiamo individuato un nuovo circuito di regolazione relativo a questi due microRNA basato sull'attivazione trascrizionale da parte del complesso HOXB7/PBX2 e l'induzione di apoptosi attraverso l'abrogazione di c-FOS.

Abbiamo anche dimostrato un importante ruolo antitumorale da parte dei miR-126&126* attraverso il *targeting* diretto di due metalloproteasi e la modulazione di *pathway* fondamentali quali MAPK e Akt. In entrambi i casi, effetti rilevanti sono stati evidenziati anche in modelli preclinici.

Inoltre nei sarcomi, in particolare nel sarcoma di Ewing, è stato dimostrato il ruolo prognostico del miR-34a.

Infine, abbiamo cominciato un'analisi molecolare e biochimica sul ruolo del metabolismo degli acidi grassi. In particolare, dati preliminari evidenziano uno stretto legame funzionale tra l'attività desaturasica del gene SCD5 e la secrezione della proteina SPARC nella progressione tumorale del melanoma.

Questi studi potranno fornire una base per la comprensione dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi, per l'identificazione di nuovi marcatori diagnostici, prognostici ed eventuali bersagli terapeutici, particolarmente importanti nel caso di malattie ad elevato impatto socio-sanitario.

Nel 2012 sono state svolte le seguenti attività:

- Ruolo antitumorale del miR-126&126*. Identificazione dei target ADAM9 e MMP7. Studio dei profili di espressione genica in presenza dei miR-126&126*.
- Ruolo proapoptotico del peptide sintetico HXR9 attraverso il circuito HOX/PBX→miR-221&222→c-FOS.
- Espressione e funzione dei microRNA in sarcomi di Ewing e osteosarcomi.
- Dati preliminari su esosomi purificati da linee cellulari di melanoma, di osteosarcoma o sarcoma di Ewing.

DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso di medicinali e terapie e sulla ricerca di nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo, al fine di contribuire concretamente a difendere la salute delle persone che vivono nel nostro Paese e a promuovere l'accesso universale alle cure e alle terapie disponibili a livello globale. Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il FARM realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie dell'uomo. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti, il FARM esegue la valutazione dei dossier registrativi per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'EMA (Londra). Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM, in collaborazione con Istituzioni pubbliche nazionali e internazionali, sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (OMCL-EDQM). La farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali, con un grande progetto sulla contraffazione dei medicinali (IMPACT), e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di Buona Pratica di Laboratorio (BPL, *Good Laboratory Practice* – GLP) e di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità. Altre attività istituzionali del FARM includono i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze ed educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; iii) la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'ISS è autorità competente nazionale. Infine, il FARM è impegnato in un'intensa attività di formazione, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmaco-economia. Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani d'intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo (WHO, *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* – UNAIDS, *Global Fund*). Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative

e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Quest'attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, ASL e Ospedali, Società scientifiche, Enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato. L'attività di ricerca del FARM è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale. Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'aging e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie. Per quanto riguarda gli aspetti metodologici, lo sforzo del FARM è indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine sull'appropriatezza terapeutica, gli aspetti di costo-efficacia e sulla qualità della vita. Infine, FARM è attivamente impegnato a livello di ricerca su diversi aspetti che riguardano la Salute Globale. In particolare, mette le sue competenze al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo. Le principali aree nelle quali il FARM ha operato nel 2012 hanno riguardato soprattutto HIV/AIDS, Tubercolosi (TBC), epatite, malattie trasmissibili pandemiche, insieme a iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e di ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo. Gli obiettivi prioritari dell'impegno del FARM hanno riguardato l'innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate e il rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operativa. Questa attività, condotta da un gruppo di lavoro direttamente coordinato dalla Direzione del Dipartimento, ha riguardato, in partnership con diversi centri di ricerca italiani e africani, numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale).

Resoconto attività 2012

La salute globale rappresenta un'area multidisciplinare di studio e ricerca che guarda al miglioramento della salute di tutta l'umanità, transcendendo le prospettive e gli interessi delle singole nazioni.

L'ISS, primario istituto di ricerca biomedica e principale strumento scientifico e tecnico dell'SSN, non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Con questa premessa, le principali aree nelle quali il FARM opererà nel triennio 2012-2014 saranno soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo.

Obiettivo generale delle attività sulla salute globale, progetto in linea con i diversi obiettivi di sviluppo del millennio che riguardano la salute, è quello di contribuire a fermare e invertire la diffusione dell'infezione da HIV attraverso la realizzazione di attività finalizzate a un maggior controllo della malattia in termini di assistenza e cura e a migliorare a livello globale la salute materna e del bambino. Il raggiungimento di tali obiettivi richiede l'adozione di un approccio multidisciplinare contestualizzato alle realtà locali e che preveda, oltre alle attività formative, il potenziamento delle strutture laboratoristiche, il coinvolgimento dei pazienti e l'ottimizzazione dell'accesso e dell'utilizzo della terapie disponibili.

Per quanto riguarda il 2012, il FARM ha organizzato le sue attività di ricerca controllo e formazione seguendo le linee già tracciate nell'anno precedente, ma anche aprendo nuove e innovative strade. Si riporta di seguito la descrizione dell'attività del Dipartimento rper Reparto:

Farmaci antitumorali

- *Attività di ricerca*
 - Caratterizzazione dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili dell'effetto anti-tumorale degli inibitori di pompa protonica;
 - studi preclinici e clinici sull'effetto chemosensibilizzante e anti-neoplastico degli inibitori di pompa protonica nei confronti di tumori in stadio avanzato e resistenti alle terapie standard (melanomi, sarcomi e carcinomi della mammella);
 - studio del ruolo oncogenetico di una famiglia di proteine transmembrana (TM9SF) che sembrano essere coinvolte nelle alterazioni di pH e nella progressione maligna dei tumori;
 - valutazione del potenziale diagnostico e prognostico di un nuovo saggio per caratterizzare e quantificare gli esosomi isolati da campioni biologici;
 - studi sul ruolo patogenetico degli esosomi nella genesi delle metastasi;
 - caratterizzazione di nuovi marcatori tumorali identificabili sugli esosomi.
- *Attività istituzionali e di controllo*
 - Valutazione di dossier di prodotti medicinali per la prima esposizione sull'uomo di terapie anti tumorali e anti infiammatorie;
 - sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di farmaci anti-tumorali di varia origine;
 - autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di vari presidi farmacologici;
 - partecipazione a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci anti-tumorali.

Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

- *Attività di ricerca*
 - Studi di farmacocinetica e di farmacodinamica di farmaci e sostanze d'abuso;
 - studi di immunofarmacologia e di immunotossicologia.
- *Attività istituzionali e di controllo*
 - Vigilanza doping;
 - controllo farmaci inseriti nelle tabelle sostanze stupefacenti;
 - programma nazionale di Valutazione Esterna di Qualità delle droghe nei capelli (HAIRVEQ);
 - Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.

Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

- *Attività di ricerca*
 - Caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di accrescere l'efficacia e il metabolismo di vari composti farmaceutici;

- terapie innovative antitumorali e nei confronti di malattie originate da agenti trasmissibili mediante anticorpi monoclonali ricombinanti e nuovi composti terapeutici in grado di modulare le connessioni citoscheletriche alle proteine di membrana;
 - messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo SCID per test pre-clinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive;
 - studio dei microbicidi come nuova strategia terapeutica per la prevenzione della trasmissione di malattie trasmesse sessualmente e utilizzo del modello uomo-topo SCID.
- *Attività istituzionali e di controllo*
- Valutazione di dossier di prodotti di derivazione immuno/biotecnologia;
 - collaborazioni alle ispezioni di siti destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici;
 - sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica;
 - autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali;
 - partecipazione a progetti cooperativi italiani ed europei in qualità di membri del comitato scientifico e unità operativa;
 - attività brevettuale;
 - attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di formazione biotecnologica;
 - attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali;
 - valutazione, in qualità di esperto, dei profili scientifici e accademici per l'arruolamento e l'inquadramento del personale di ricerca e d'insegnamento in ambito nazionale e internazionale.

Farmacologia cardiovascolare

L'attività di ricerca è focalizzata su un duplice obiettivo: patogenetico e terapeutico. Il primo obiettivo mira a valutare il ruolo dell'attivazione della componente connettivale (fibroblasti e matrice extracellulare) nella comparsa ed evoluzione dell'insufficienza cardiaca da sovraccarico emodinamico. Il secondo obiettivo prevede l'impiego di antagonisti dei recettori β -adrenergici al fine di prevenire il progressivo deterioramento della funzione cardiaca e il rimodellamento cardiaco patologico secondario a sovraccarico emodinamico cronico. Progetti di Ricerca specifici:

- sviluppo di nuovi interventi terapeutici per il trattamento dell'insufficienza cardiaca;
- terapia della cardiomiopatia da accumulo secondario di ferro.

Farmacologia del sistema nervoso centrale

- *Attività di ricerca*
 - modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi, con particolare riguardo alle malattie degenerative dello striato (morbo di Parkinson e corea di Huntington) e alla sclerosi laterale amiotrofica;
 - ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, adenosinergico ed endocannabinoide nella funzionalità striatale e ippocampale in condizioni normali e patologiche;
 - studio dei meccanismi patogenetici delle malattie neurologiche e psichiatriche al fine di identificare nuovi target per lo sviluppo di strategie terapeutiche.
- *Attività istituzionali e di controllo*
 - Segreteria della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità della sperimentazione clinica di fase I;
 - pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I;
 - partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza e alla Commissione Tecnica scientifica dell'AIFA;
 - pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale

Farmacologia e terapia delle malattie da virus– *Attività di ricerca*

- progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza;
- progetto NIA (Nuovi Inibitori anti-HIV) per la valutazione, in uno studio di coorte nazionale, del profilo dei nuovi farmaci antiretrovirali;
- studio *Safe Milk for African Children* (SMAC) per la valutazione di strategie preventive della trasmissione materno-infantile dell'HIV associata all'allattamento materno nei paesi con risorse limitate;
- studio *Europe-Africa Research Network for the Evaluation of Second-line Therapy in HIV Infection* (EARNEST) per la valutazione di strategie per la seconda linea di terapia per i pazienti con HIV nei paesi con risorse limitate;
- studi sulla immunità mucosale nell'infezione da HIV con particolare riguardo all'impatto della terapia antiretrovirale a livello della mucosa intestinale;
- studi sulle forme episomali di HIV per la valutazione del loro potenziale immunogenico e del loro possibile utilizzo come marcatori di efficacia in corso di terapia con inibitori dell'integrasi;

– *Attività istituzionale*

- partecipazione in qualità di esperti accreditati alla Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, ad attività di valutazione dell'EMA, e alla valutazione della banca dati per il monitoraggio dei pazienti trattati con terapia genica e cellulare somatica;
- partecipazione alla stesura di linee guida nazionali ed europee per il trattamento antiretrovirale in gravidanza e per l'utilizzo dei test di resistenza ai farmaci anti-HIV;
- attività di *peer-review* per il Progetto Nazionale di Ricerca sull'AIDS.

Farmacologia molecolare e cellulare– *Attività di ricerca*

- Studio della chimica funzionale che regola le interazioni tra farmaci e recettori di membrana accoppiati alle G proteine mediante tecniche di sintesi organica per la realizzazione di nuovi ligandi, e di ingegneria genetica per la modifica della struttura dei recettori;
- identificazione del repertorio di interazioni molecolari che determinano l'attività agonistica o antagonista di molecole farmacologicamente attive;
- accertamento del tipo di architettura sovramolecolare che controlla la propagazione e la terminazione dei segnali recettoriali e del ruolo da esso svolto nel determinare l'efficacia dei farmaci;
- sintesi di nuove molecole per lo studio della omo- ed etero-oligomerizzazione del recettore Oppioide della Nocicettina;
- studi basati sul *transfer* di energia di risonanza della luminescenza (BRET) per visualizzare le interazioni tra proteine coinvolte nella trasduzione del segnale in risposta all'attivazione dei recettori dei farmaci in cellule viventi;
- analisi dell'efficacia differenziale dei farmaci nell'attivare diverse proteine di trasduzione del segnale (G proteina e arrestina) per identificare molecole capaci di indurre selettivamente un ristretto repertorio di risposte cellulari.

– *Attività di controllo e valutazione*

- Parere sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, EMA e WHO.

Farmacopea, qualità dei farmaci chimici, sicurezza dei prodotti cosmetici

- *Attività di ricerca*
 - Definire nuove strategie per la verifica della qualità dei cosmetici mediante messa a punto di metodiche analitiche aggiornate per l'individuazione di ingredienti vietati e/o presenti in quantità superiori a quanto previsto dalla Legge 713/1986.
- *Attività istituzionale*

Cosmetici

- Analisi di revisione di seconda istanza relative a prodotti cosmetici come da Legge 713/1986;
- indagini analitiche correlate a fenomeni di contraffazione cosmetica;
- parere, su richiesta del Ministero della Salute, relativamente agli elenchi delle sostanze e dei prodotti impiegati nella preparazione dei cosmetici;
- valutazioni tecniche, su richiesta del Ministero della Salute, per l'adozione di metodi di analisi necessari per controllare la composizione chimica dei prodotti cosmetici e, se del caso, sulle particolari prescrizioni per la loro conservazione;
- partecipazione ai lavori della Commissione PEMSAC a Bruxelles (Piattaforma delle autorità preposte alla sorveglianza del mercato dei prodotti cosmetici negli stati dell'UE, *The Platform of European Market Surveillance Authorities for Cosmetics*) relativamente a nuove metodiche analitiche da applicare ai prodotti cosmetici.

Farmacopea

Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana: riferimento nazionale per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana.

Farmaci

- Attività di valutazione e controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali in conformità al Decreto del Ministero della Salute del 27/2/2001 pubblicato su *Gazzetta Ufficiale* n. 55 del 7/3/2001;
- attività Ispettiva GMP presso aziende produttrici di Principi Farmacologicamente Attivi (*Active Pharmaceutical Ingredients*, API) e/o Specialità Medicinali, nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS;
- attività BPL in accordo con il Ministero della Salute, per la verifica della conformità dei Centri di Saggio al DL.vo 50/2007 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 86 del 13/4/2007).

Malattie degenerative, invecchiamento e medicina di genere

- *Attività di ricerca*
 - Approccio di genere nello studio delle principali patologie per una migliore ottimizzazione della diagnosi e della cura;
 - studio delle differenze di genere nelle malattie cardiovascolari, immunitarie, degenerative e tumorali;
 - patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento, incluse malattie respiratorie;
 - studio dei meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione cellulare;
 - studio delle capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di degenerazione cellulare e con la regolazione del sistema immunitario;
 - immunofarmacologia e farmacologia dei tumori
- *Attività istituzionale e di controllo*
 - Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali;
 - partecipazione come esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali (EMA);

- procedure delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e con terapie innovative (DPR 754/1994 - comma C);
- autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga agli articoli 8-9 del DL.vo 116 del 21.01.92);
- commissione Terapia cellulare e somatica;
- sede di Master in Medicina di Genere;
- farmacologia del sistema nervoso centrale.

Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione

- *Attività di ricerca*
 - Definire nuove strategie per la verifica della qualità dei medicinali e per la gestione dei problemi connessi con la liberalizzazione della produzione delle materie prime;
 - sviluppare sistemi analitici combinati e/o complementari per la definizione della qualità delle materie prime;
 - sviluppare metodi cromatografici per la separazione di enantiomeri di composti biologicamente attivi contenenti centri chirali (in particolare sostanze antitumorali, antivirali, anti-MAO);
 - analisi HPLC di nuove sostanze biologicamente attive in fluidi biologici.
- *Attività istituzionali e di controllo*
 - Partecipazione ai Gruppi 10B e 10C di Esperti della Farmacopea Europea ed elaborazione di monografie connesse all'attività dei Gruppi stessi;
 - partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell'ambito dell'EDQM;
 - coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza;
 - attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse;
 - valutazione di dossier per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I;
 - coordinamento dell'attività di valutazione di dossier di registrazione per medicinali in fase di autorizzazione sia nazionale sia europea;
 - attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (EDQM-OMCL) relativamente ai farmaci chimici per uso umano;
 - partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.

Qualità dei farmaci chimici - Unità anticontraffazione

- *Attività di ricerca*
 - Studio dei parametri che influiscono sulla qualità dei farmaci di sintesi chimica;
 - sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti;
 - studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti;
 - studio delle caratteristiche strutturali di farmaci peptidici e della loro influenza sull'efficacia e sicurezza del farmaco;
 - studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato;
 - messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito chimico e farmacologico;
 - revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti alla stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del FARM.

- *Attività di valutazione e di controllo*
 - Attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza;
 - attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica;
 - attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse;
 - coordinamento delle attività di controllo connesse alla rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano (OMCL-EDQM);
 - attività di valutazione dei dossier regolativi di Procedure Europee Centralizzate e stesura dell'*Assessment Report* per l'immissione in commercio di un farmaco;
 - attività di valutazione dei dossier regolativi di Procedure Europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure Decentralizzate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di Tipo II dei dossier regolativi;
 - attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica dei dossier per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica (Comma C);
 - attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica di dossier regolativi di procedure nazionali per l'immissione in commercio di Radiofarmaci;
 - espressione di pareri su linee guida EMA nuove o in revisione;
 - partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali e Commissioni: OMCL network; Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art.7 D.M. 15 luglio 2004; Gruppo di lavoro nazionale sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4 aprile 2007 e del 30 aprile 2008 e collaborazione con organismi internazionali (WHO, CoE, EDQM); Gruppo di Lavoro Radiofarmaci dell'AIFA; Tavolo di lavoro con le Istituzioni pubbliche (D.G. per la lotta alla contraffazione - UIBM, Ministero dello Sviluppo Economico).

Ricerca per la salute del bambino

- *Attività di ricerca*
 - valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci ad uso pediatrico;
 - identificare nuove strategie per la diagnosi e la terapia di malattie del bambino;
 - identificare nuovi approcci alla terapia del dolore in età pediatrica;
 - farmacologia dei disturbi dell'umore;
 - farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento;
 - neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica;
 - ricerca e sviluppo di terapie oncologiche in pediatria.
- *Attività istituzionali e di controllo*
 - analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia;
 - linee guida per registrazioni multistato;
 - *assessment report*;
 - comma C;
 - autorizzazioni per la sperimentazione animale;
 - studio di effetti avversi di farmaci.

Sostanze naturali, medicine tradizionali

- *Attività di ricerca*
 - identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante utilizzate nella medicina tradizionale dei paesi in via di sviluppo;