

Reparto Immunoterapia sperimentale

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

Svolgimento di attività sperimentali per lo sviluppo di vaccini anti-tumoralmente terapeutici:

- Studi per lo sviluppo di un vaccino terapeutico per linfomi non-Hodgkin (NLH) indolenti a cellule B (Collaborazione Dott.ssa Cox, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma). Gli studi hanno dimostrato che Cellule Dendritiche (IFN-DC), ottenute da pazienti con linfoma follicolare e pulsate con corpi apoptotici di linfoma autologo, inducono una potente risposta immune CD4, che CD8 ed espansione di linfociti NKT.
- Sono stati avviati studi per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni di Linfoma Mantellare, nel modello chimerico di topi SCID ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID) (Collaborazione Dott.re Dolcetti, Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano). Attualmente sono in corso esperimenti atti a valutare se la risposta immune elicitata può essere protettiva verso la crescita, *in vivo*, del tumore autologo.

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”;
- “Dissecting innate immune signaling in intestinal mucosa: role in shaping the inflammatory microenvironment and T cell responses in inflammatory bowel disease”;
- “Understanding and exploiting type I IFN antitumor immune mechanisms for development of novel cancer therapies”.

In dettaglio: i) valutazione dell'attività antitumorale della combinazione di farmaci epigenetici (inibitori di HDAC e azacitidina) e dell'IFN-I su linee di CRC e melanoma in termini di arresto proliferazione cellulare, modulazione dell'apoptosi e segnali associati, blocco del ciclo cellulare (brevetto e due manoscritti in preparazione); ii) valutazione del ruolo di CXCR4 in cellule tumorali umane e della correlazione tra potenziale metastatico e infezioni virali (manoscritto in preparazione); iii) 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 uso di dispositivi microfluidici basati su nanotecnologie e su modelli matematici; iv) studio dell'attività antitumorale e immunomodulante degli inibitori delle pompe protoniche (PPI) in modelli di melanoma (*in vivo*) e tumore al colon (*in vitro*); v) studio *in vivo* di nuovi peptidi antagonisti di CXCR4 (Collaborazione: Istituto Pascale, Napoli); vi) studio del ruolo del pH extracellulare in cellule tumorali umane; vii) studio del ruolo di IFN-I/microRNA nel differenziamento di DC; viii) studio degli effetti di overespressione di IRF1 e IRF8 in DC per mezzo di vettori lentivirali, sull'induzione di un'alterazione presentazione degli antigeni tumorali e induzione di una risposta immune antitumorale; ix) 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; x) valutazione dell'attività immunomodulante degli antigeni tubercolari PstS1, Ag85B e Ag85A sulla capacità delle DC di stimolare linfociti T naive e memory *in vitro* e *in vivo*; xi) studio del ruolo dell'IFN-I nella funzione di DC in pazienti con TB latente e attiva (manoscritto in preparazione); xii) studio dell'over-espressione di IRF-8 e IRF-1 in DC umane; xiii) studio del ruolo delle DC e dell'asse IL-33/ST2 in un nuovo modello murino di allergia al polline di cipresso nCup1 (Collaborazioni: MIPI, ISS; University of Glasgow, UK). Studio degli effetti dell'infezione da HIV-1 (X4 e/o R5 strains) in cellule di CRC. (Progetto AIDS – 30H/24 Fas 3H/24); xiv) studi preliminari dell'attività antitumorale di IL-33 nel melanoma murino B16.F10 (Progetto AIRC 14297), xv) messa a punto di vettori lentivirali overesprimenti i fattori di trascrizione IRF1 e IRF8 per protocolli di trasfezione di cellule di melanoma B16.F10 (Progetto

Ricerca Finalizzata RF-2011-02347120). Attività di coordinamento della piattaforma dei Vaccini dell'infrastruttura EATRIS, al cui interno è stato avviato il progetto FP7 "European Research Infrastructures for Poverty Related Diseases" (EURIPRED n° 312661).

Attività dell'officina farmaceutica FaBioCell

- È stato chiuso l'arruolamento dei pazienti nel protocollo clinico "IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients" (Collaborazione: Prof.re P. Marchetti, IDI e A. O. Sant'Andrea, Roma). È attualmente in corso di svolgimento la valutazione delle risposte immunologiche al trattamento.
- È stata completata la convalida del metodo di espansione *ex vivo* di cellule NK e la preparazione dei documenti per la richiesta di autorizzazione del trial clinico "Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete hematologic remission (CHR) but with persistent minimal residual disease (MRD) ≥60 years or not eligible for other post-CHR treatment modalities" (Università Sapienza di Roma).

Reparto Lipidi e arteriosclerosi

L'attività del Reparto è fortemente incentrata nello studio di alcune specializzazioni delle membrane cellulari in particolare: 1) 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); 2) gli esosomi, organelli di 50-100 nm secreti da tutti i tipi cellulari attraverso un meccanismo di esocitosi, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Gli esosomi 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 (trascritto mica) 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.

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

Attività nell'ambito della infrastruttura europea EATRIS

È stata sviluppata una metodologia di marcatura delle membrane cellulari di melanomi di varia progressione tumorale che ci ha permesso di controllare quantitativamente il traffico della secrezione vescicolare (esosomi) tramite il quale le cellule tumorali producono modificazioni epigenetiche su cellule bersaglio.

Inoltre, è stata introdotta la tossina colerica nel flusso esosomiale di trasmissione cellula-cellula che ci ha così consentito di conettere l'effetto specifico prodotto dalla tossina inserita nella cellula recipiente con gli esosomi attraverso la misurazione dell'innalzamento del cAMP.

Sono state infine studiate le condizioni micro ambientali quali l'acidità come inizio della riprogrammazione cellulare che consente a cellule di melanoma umano primarie di assumere caratteristiche di progressione metastatica quale la migrazione e l'invasività (vedi rendicontazione precedente per ulteriori dettagli).

La grande mole di dati prodotta ci vede ora impegnati nel compimento della stesura e invio di tre lavori che riguardano i temi sopra descritti. Tale attività di scrittura risulta quanto mai propizia in questo momento in quanto risulta coincidere con l'esaurimento dei fondi dedicati all'attuazione della sperimentazione ad essa pertinente ovvero all'approccio dello studio degli eventi molecolari veicolati dagli esosomi nella progressione tumorigenica.

Tuttavia la vincita del progetto della ricerca finalizzata triennale Biomedical RF-2011-02347300 dal titolo "Specialized-functionally connected membranes as caveolae and exosomes include molecular signature to decode melanoma progression mechanisms exploitable in clinical therapy" usufruibile nel 2014 ci consentirà di dare un rinnovato impulso e profondità a questi studi.

Continuano i nostri studi sulla caveola: porzione specializzata della plasma membrana per lo studio dei meccanismi molecolari neoplastici e più in generale patologici.

A latere di questo progetto principale abbiamo completato uno studio biofisico sul ruolo della caveolina proteina strutturale necessaria alla formazione caveolare. Sottomesso per la pubblicazione siamo in attesa degli esiti della revisione su PNAS. Tale studio descrive per la prima volta la capacità ordinatrice nei domini arricchiti in colesterolo denominati *rafts*.

Reparto Metodologie trasfusionali

Nell'anno 2013 il Reparto ha continuato l'attività di ricerca su progetti che hanno come modello le cellule staminali mesenchimali (MSC), una popolazione cellulare che può essere ricavata da numerosi tessuti adulti e fetali e che ha suscitato grande interesse negli ultimi anni per le numerose potenzialità sia nella medicina rigenerativa che nell'interazione con le cellule tumorali. In particolare gli studi del Reparto si sono focalizzati sulle MSC derivate dalla gelatina di Wharton del cordone ombelicale (WJ-MSC), che sono caratterizzate da una maggiore staminalità e da una ridotta immunogenicità rispetto a quelle osservate con le MSC derivate da midollo o da altri tessuti adulti.

È stato dimostrato che le WJ-MSC inducono l'amplificazione delle cellule staminali ematopoietiche derivate da sangue di cordone e che le cellule espanse hanno grande capacità di ripopolare il midollo di topi immunodepressi. 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. L'attecchimento indotto dalle cellule espanse in co-cultura è stato osservato nel 100% dei topi trapiantati mentre nei topi trapiantati con cellule CD34+ non espanse l'attecchimento è risultato essere del 70%. Topi trapiantati con cellule in co-cultura per 7 giorni mostravano un attecchimento maggiore rispetto a quello ottenuto nei topi trapiantati con le cellule CD34+ non espanse; dimostrando l'efficacia del WJ-MSC non solo di preservare ma anche di migliorare le caratteristiche di ripopolamento delle cellule staminali/progenitrici ematopoietiche durante la coltura. I risultati di questo lavoro sono oggetto di pubblicazione.

Le WJ-MSC, caratterizzate dalla capacità di differenziare in tessuto cartilagineo, osseo, adiposo, sono state utilizzate anche per saggiare la loro abilità a differenziare, in particolari condizioni di coltura, nel fenotipo neuronale. Il differenziamento neuronale delle WJ-MSC è stato ottenuto in presenza di forskolina, un fattore noto per aumentare il livello intracellulare di adenosin monofosfato ciclico (cAMP). Le WJ-MSC stimulate con forskolina rilasciano il fattore neurotrofico BDNF che regola il differenziamento neurale, la sopravvivenza e il riparo di specifici sottotipi di neuroni. Si può quindi ipotizzare un loro ruolo nel riparo delle aree danneggiate del SNC dove la sopravvivenza e il recupero funzionale dei neuroni può dipendere dalla sufficiente disponibilità di BDNF.

Nell'ambito degli studi sull'interazione tra MSC e tumore, è ancora controversa l'azione delle MSC che sono state descritte avere un'azione sia pro-tumorigenica che anti-tumorigenica, in relazione al tipo di cellule cancerose studiate. I nostri studi hanno riguardato l'interazione tra le WJ-MSK e una linea staminale di adenocarcinoma di polmone. Studi preliminari in un modello murino immunodepresso, in cui lo xenograft è stato indotto mediante inoculo di WJ-MSK e cellule staminali di adenocarcinoma, sembrano a favore dell'azione pro-tumorigenica delle MSC. Studi di caratterizzazione sugli effetti delle MSC sulle cellule tumorali, *in vitro* e *in vivo*, sono in corso per chiarire il ruolo svolto dalle MSC.

Un'altra linea di ricerca del Reparto riguarda la produzione di anticorpi verso cellule tumorali di adenocarcinoma polmonare. Tra i tanti ottenuti, sono stati studiati in particolare quattro anticorpi monoclonali che risultano molto positivi per le cellule staminali di adenocarcinoma di polmone e molto meno verso le stesse cellule tumorali differenziate e verso le linee di adenocarcinoma commerciali. Tali anticorpi monoclonali sono stati testati su sezioni di tessuto polmonare normale, di adenocarcinoma e metastatico: tre sono risultati avere una positività nei carcinomi polmonari e non nel tessuto normale. Sono stati quindi eseguiti studi funzionali al fine di valutare l'effetto di questi anticorpi sulla proliferazione cellulare e sul differenziamento. Sono in corso studi per l'identificazione degli antigeni riconosciuti da questi anticorpi, che se risultassero marcatori specifici per il tumore, indicherebbero la via di un'applicazione diagnostica per questi anticorpi.

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

Attività di controllo

Il Reparto svolge un'importante attività di valutazione della parte di qualità di dossier di farmaci emoderivati richiesta da AIFA. La tipologia di pratiche esaminate è la seguente:

- Procedure europee (mutuo riconoscimento, decentrate e centralizzate, con Italia sia Stato Membro di Riferimento sia Stato Membro "Concerned"): nuove AIC; Variazioni all'AIC; rinnovo di AIC.
- Procedure nazionali: nuove AIC; variazioni all'AIC; rinnovo di AIC.
- Valutazioni tecnico-scientifiche *ad hoc* di procedure europee (VHP) di dossier farmaci da utilizzare nella sperimentazione clinica. (1 espletata nel 2013).
- Incarichi di consulenza scientifica relativi a procedure europee di Scientific Advice (SA) (1 espletata nel 2013).
- Valutazione della documentazione a supporto di domande di richiesta di importazione / esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (DM 12 aprile 2012) (6 espletate nel 2013).

Il Reparto 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, e con altre patologie del sistema ematopoietico. La richiesta di parere è inoltrata dal gruppo che coordina gli esperti dell'ISS (Dip. del Farmaco).

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 di verifica dell'applicazione delle norme di buona fabbricazione europee. Sono state effettuate 13 ispezioni nel 2013, 11 delle quali in qualità di team leader.

È stata nominata (con Decreto del Direttore del Centro nazionale Sangue) una persona del Reparto come Valutatore per il sistema trasfusionale italiano.

Registri

Il Reparto cura il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC), che è attivo dal 2006 ed è inserito nel Piano Statistico Nazionale. Sono raccolti dati su 9.000 soggetti affetti da malattie emorragiche congenite, distribuiti nel Nord (49%) Centro (17%) e Sud e Isole (34%), di cui circa 1900 emofilici gravi.

Il registro permette di disporre di informazioni sulla prevalenza di queste patologie e sulle loro 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 ai nuovi farmaci e all'invecchiamento della popolazione emofilica.

Altre attività

- Studi sulle cellule mesenchimali derivate da gelatina di Wharton: abilità a differenziare nel fenotipo neuronale in particolari condizioni di coltura; effetto positivo delle WJ-MSC nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici e nell'engraftment nel modello murino; possibile ruolo pro-tumorigenico delle cellule mesenchimali sulle cellule di adenocarcinoma polmonare.
- Attività di controllo su farmaci emoderivati (complessivamente 49 pareri).
- Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite relativo all'anno 2012.

Reparto Oncologia medica

L'attività di ricerca svolta dal Reparto di Oncologia Medica durante l'anno 2013 è stata rivolta sia a tematiche di tipo ematologico che di tipo oncologico.

Nell'ambito degli studi di tipo ematologico rilievo è stato dato all'analisi del coinvolgimento di alcuni microRNA nei processi di controllo del differenziamento ematopoietico, con particolare riferimento ad alcuni miR, come il miR-223, il miR-let7c e il miR-21. Gli studi effettuati sul miR-223 suggeriscono che esso sia un vero e proprio "master regulator" della granulopoiesi. D'altro canto, è stata anche caratterizzata la funzione del miR-486-3p che svolge un ruolo rilevante nel controllo della maturazione eritroide ed, attraverso la regolazione del fattore trascrizionale BCL11A, agisce da modulatore dell'espressione dei geni gamma globinici.

Alcuni di questi miR, come il miR-21 sono risultati essere deregolati nelle leucemie acute mieloidi con mutazioni della nucleofosmina. Questi studi ci consentono di migliorare le nostre conoscenze su questo sottotipo di Leucemie Acute Mieloidi. Nell'ambito dello studio delle Leucemie Acute Mieloidi è in corso una ricerca mirante ad valutare un possibile ruolo leucemogenetico di alcuni microRNA da noi identificati e risultati essere fortemente modulati durante gli stadi iniziali del differenziamento ematopoietico a livello del passaggio da progenitori multipotenti a progenitori commissionati. Sempre nell'ambito delle ricerche sulle leucemie acute mieloidi la nostra attenzione è stata rivolta anche allo studio del miR-146a, la cui espressione risulta essere deregolata in alcune leucemie a fenotipo monocitario, caratterizzate dall'elevata espressione del recettore CXCR4. In tale ambito notevole enfasi è stata rivolta all'analisi della modulazione dell'espressione del miR-146a da parte dell'ipossia e alla costruzione di modelli cellulari che consentano di comprendere attraverso quali meccanismi l'ipossia favorisce la chemioresistenza delle cellule leucemiche.

I progetti di tipo oncologico sono stati prevalentemente rivolti allo studio dell'effetto della salinomicina, un farmaco di recente identificazione, attivo contro le cellule staminali di carcinoma mammario. Noi abbiamo valutato l'effetto della salinomicina sia in modelli *in vitro* che *in vivo* di glioblastoma umano, mostrando che questo farmaco, agendo in sinergismo con il ligando di morte cellulare TRAIL, induce potentemente la morte di cellule di glioblastoma

umano. È importante sottolineare che questa combinazione di farmaci risulta attiva anche contro cellule staminali di glioblastoma. Altri progetti oncologici in corso di sviluppo riguardano la caratterizzazione degli effetti anti-tumorali d'inibitori di SMAC/DIABLO, quale l'LCL161, nel carcinoma ovarico e la caratterizzazione degli effetti di modulatori epigenetici in cellule di carcinoma ovarico, con particolare enfasi all'analisi degli effetti a livello dell'espressione di alcuni microRNA che sembrano regolare il fenotipo tumorale.

Reparto Oncologia molecolare

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'analisi dei meccanismi molecolari coinvolti nel processo di oncogenesi, con particolare attenzione verso le alterazioni molecolari alla base della progressione del melanoma umano. Una buona parte dell'attività di ricerca è focalizzata sullo studio del ruolo dei "microRNA" nel cancro e sulla funzione svolta dagli esosomi nel loro trasporto. Inoltre è in corso un'interessante collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna.

I principali progetti di ricerca del Reparto riguardano:

- Studi di espressione e funzione *in vitro* e *in vivo* dei microRNA con particolare attenzione al melanoma. I risultati ottenuti hanno dimostrato il ruolo antitumorale dei miR-126&126* attraverso la modulazione di molecole chiave nella tumorigenesi, quali metalloproteasi e MAP kinasi (PlosOne, 2013). Al contrario abbiamo dimostrato come il complesso trascrizionale HOXB7/PBX sia direttamente correlato all'espressione degli oncomiR-221&222 e al grado di tumorigenicità del melanoma (Int J Cancer, 2013). Abbiamo quindi dimostrato le potenzialità terapeutiche basate sull'abrogazione degli oncomiR-221&222 e sull'espressione ectopica dei microRNA soppressivi miR-126&126*.
- Studi funzionali *in vitro* e *in vivo* sul ruolo della desaturasi SCD5 in cellule di melanoma primario e metastatico. Tale enzima catalizza la formazione di un doppio legame in cis sul carbonio 9 della catena acilica dell'acido stearico e dell'acido palmitico, con formazione di acido oleico e palmitoleico rispettivamente. Entrando a far parte delle membrane, i due acidi grassi modulano la fluidità della membrana stessa e influenzano il comportamento di diversi *pathway* tumorali. Esperimenti *in vivo* hanno evidenziato come, cellule metastatiche di melanoma che overesprimono SCD5, subiscano una forte diminuzione della loro capacità di formare metastasi in topi nudi. Tali risultati correlano sia con la deregolazione del *pathway* di WNT che con la mancata secrezione di SPARC (osteonectina), proteina che nel melanoma regola il microambiente tumorale in modo da favorire il processo di metastatizzazione. Attualmente sono in corso esperimenti di lipidomica.
- Studi *in vitro* sul ruolo tumorigenico degli esosomi rilasciati da cellule di melanoma: valutazione dell'espressione di microRNA, delle vie di trasduzione e delle capacità trasformanti.
- Nell'ambito della collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna è proseguita, parallelamente a uno studio sul ruolo funzionale degli esosomi, l'analisi di espressione differenziale del miR-34a quale fattore indipendente predittivo di sopravvivenza nel sarcoma di Ewing attraverso studi di "ibridazione *in situ*" su campioni di biopsie ottenute da pazienti con tale patologia.

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 e 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 (*Official Medicines Control Laboratories*, OMCL-EDQM). La farmacovigilanza 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 o *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 e 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 diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo. Gli obiettivi prioritari di questo particolare 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 2013

Numerose sono state nel corso del 2013 le attività del Dipartimento del Farmaco, sia quelle istituzionali che quelle di controllo e consulenza per diverse istituzioni del Paese, primi fra tutti il Ministero della Salute, l'AIFA, i NAS e l'Autorità Giudiziaria:

Attività di controllo e consulenza

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; il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione; la farmacovigilanza; la farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio; gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazione avverse; gli accertamenti ispettivi sull'osservanza delle GLP e delle GMP; la consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, l'AIFA e per

l'Agenzia europea di registrazione dei farmaci (EMA); la valutazione di dossier regolativi per quanto attiene alla qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento; l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione (fase I) e terapie innovative.

In aggiunta a queste attività, si segnalano: lo studio sulla sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello Nazionale che Europeo; il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga e attività di rilevazione e di informazione ai cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze; l'informazione ed educazione ai cittadini sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; le attività di formazione degli operatori sanitari sul corretto impiego di farmaci e terapie; la messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici; gli studi sull'appropriatezza terapeutica, sulla qualità della vita e di farmaco-economia; la partecipazione attiva di esperti del Dipartimento ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del sud del mondo.

Attività di ricerca

Il Dipartimento del Farmaco ha integrato queste attività, che si rinforzano vicendevolmente, all'interno dei 14 reparti nel quale è suddiviso, che hanno realizzato ricerche di alto livello nei seguenti settori:

- Costruzione di anticorpi monoclonali umani in forma di *single chain fragment variable* (scFv) da librerie fagiche come piattaforma biotecnologica per l'isolamento e la produzione di anticorpi neutralizzanti da utilizzare in terapie passive verso patologie infettive conosciute ed emergenti.
- Delucidazione dei processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci cardiovascolari.
- Identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali basate sullo studio del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.
- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali di origine vegetale, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il "tradizionale uso medicinale" e per lo sviluppo di nuovi farmaci.
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa dei componenti noti e non-noti delle droghe vegetali per delineare una "impronta digitale" (*fingerprint*) della specie botanica allo studio in relazione a prodotti a base di erbe presenti sul mercato.
- Studio e applicazione dei principi delle medicine tradizionali nello sviluppo di terapie personalizzate.
- Definizione dei meccanismi molecolari e cellulari di prodotti naturali di origine microbica, in particolare tossine batteriche, allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci per patologie legate a processi neurodegenerativi e al cancro.
- Ottimizzazione di strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro Paese e nei Paesi con risorse limitate.
- Conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacovigilanza e di studi immuno-virologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie nell'età evolutiva.
- Identificazione di nuovi sistemi ligando/recettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie del Sistema Nervoso Centrale (epilessia, disturbi

- psichiatrici) e in patologie degenerative dell'età pediatrica. Definire nuove metodologie per le sperimentazioni cliniche in età evolutiva.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci psicoattivi utilizzati in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche.
 - Approccio di genere nello studio delle principali patologie per una migliore ottimizzazione della diagnosi e della cura.
 - Patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento, incluse malattie respiratorie.
 - Studio dei meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione cellulare.
 - Immunofarmacologia e farmacologia dei tumori.
 - Individuare nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.
 - Studio e analisi degli aspetti epidemiologici, sociologici, farmacologici e clinici legati all'uso, abuso e/o misuso di sostanze.
 - Sviluppo di nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.
 - Ricerca inerente alla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano e partecipazione alle attività di IMPACT Italia, la *task-force* nazionale per la lotta alla contraffazione farmaceutica.
 - Monitoraggio e valutazione del fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studio di idonee azioni di contrasto.
 - Attività di ricerca e intervento in ambito di salute globale, mettendo al servizio di questo alto obiettivo la lotta alle diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco opera in questo settore riguardano soprattutto la lotta alle malattie della povertà (HIV/AIDS, TBC) l'epatite, le altre malattie trasmissibili endemiche, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo. Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del Farmaco nell'area della salute globale sono costituiti dal portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate, e dal rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario.

Descrizione dei Reparti

Reparto Farmaci antitumorali

Missione

Gli studi seguenti hanno come obiettivo principale l'identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali:

- Studio dei meccanismi alla base delle alterazioni del traffico vescicolare e del pH intracellulare dei tumori.
- Studio del processo di acidificazione del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.

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.

Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

Missione

- Studiare e analizzare gli aspetti epidemiologici, sociologici, farmacologici e clinici legati all'uso, abuso e/o misuso di sostanze.

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.

Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

Missione

- Caratterizzare i meccanismi della resistenza multipla ai farmaci (MDR) che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e individuare terapie innovative su base biotecnologica per la diagnosi e la cura dei tumori a fenotipo MDR. Disegno e costruzione di anticorpi monoclonali umani in forma di *single chain fragment variable* (scFv) da librerie fagiche come piattaforma biotecnologica per l'isolamento e la produzione di anticorpi neutralizzanti da utilizzare in terapie passive verso patologie infettive conosciute ed emergenti.

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 revertare il fenotipo MDR di tumori farmaco resistenti e rendere nuovamente sensibili i tumori al trattamento farmacologico.

- Terapie innovative antitumorali costituite da proteine di fusione e anticorpi monoclonali specifici con agenti ad elevata citotossicità e combinazioni anticorpo/farmaco per rendere maggiormente efficaci i trattamenti nei confronti di tumori solidi e/o naturalmente resistenti alla chemioterapia corrente. Disegno e costruzione di radioimmunodiagnosi radioimmunoterapie antitumorali mirate mediante la combinazioni di anticorpi monoclonali con radionuclidi specifici.
- 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.

Attività istituzionali e di controllo

- Valutazione di dossier nell'ambito dell'attività di esperto sulla qualità di prodotti biologici e biotecnologici prima della fase sperimentale sull'uomo (Fase I).
- 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.
- Attività brevettuale con particolare riferimento alla identificazione di anticorpi monoclonali che includono frammenti anticorpali in forma di scFv.

Reparto Farmacologia cardiovascolare

Missione

- Il Reparto svolge un duplice compito, scientifico e tecnico-istituzionale. Il primo ha come obiettivo primario quello di individuare nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia. Il secondo comprende una serie di attività di consulenza e controllo che concernono la sicurezza dei farmaci destinati alla sperimentazione clinica.

Attività di ricerca

- 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 b-adrenergici al fine di prevenire il progressivo deterioramento della funzione cardiaca e il rimodellamento cardiaco patologico secondario a sovraccarico emodinamico cronico.

Progetti di ricerca

- Sviluppo di nuovi interventi terapeutici per il trattamento dell'insufficienza cardiaca.
- Terapia della cardiomiopatia da accumulo secondario di ferro.

Attività di controllo e valutazione

- Valutazione dei dossier di medicinali da ammettere alla sperimentazione clinica di fase I (comma c DPR 439/2001, DL.vo 211/2003, DL.vo 200/2007).
- Valutazione delle richieste di autorizzazioni in deroga alla sperimentazione animale.

Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale

Missione

- Identificare e sviluppare nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.
- valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in sperimentazione clinica.
- effettuare la sorveglianza post-marketing dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.

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 Tecnico scientifica dell'AIFA.
- Pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale.

Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Missione

- Ottimizzare le strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro Paese e nei Paesi con risorse limitate.
- L'attività viene effettuata mediante la conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacovigilanza e di studi immuno-virologici.

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 SMAC (*Safe Milk for African Children*) per la valutazione di strategie preventive della trasmissione materno-infantile dell'HIV associata all'allattamento materno nei Paesi con risorse limitate.
- Studio EARNEST (*Europe-Africa Research Network for the Evaluation of Second-line Therapy in HIV Infection*) 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'Agenzia Europea dei Medicinali (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.

Reparto Farmacologia molecolare e cellulare*Missione*

- Il Reparto svolge attività di ricerca principalmente indirizzata a delucidare i processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci.

Obiettivi e attività di ricerca

- Codificare e validare nuovi metodi sperimentali e teorico-quantitativi per misurare il grado di selettività funzionale (biased agonism) in molecole attive sui recettori associati a G proteine.
- Sviluppare nuovi sistemi di indagine per misura diretta delle interazioni proteina-proteina in cellule viventi per individuare composti dotati di selettività funzionale nei confronti delle vie di trasduzione mediate da arrestine e G proteine.
- Applicare queste metodologie per identificare nuove molecole attive sui recettori delle prokineticine. Queste citochine di recente scoperta intervengono in un'ampia gamma di effetti fisiopatologici e attivano due recettori capaci di stabilire multiple interazioni con diversi tipi di G proteine e arrestine.

Attività scientifica

- L'attività scientifica del Reparto si svolge in collaborazione con vari gruppi di ricerca nazionali e internazionali.

Reparto Farmacopea, qualità dei farmaci chimici, sicurezza dei prodotti cosmetici*Missione*

- Garantire la sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello Nazionale che Europeo.
- Controllo su specialità medicinali ad uso umano in conformità al Decreto 27/2/2001.
- Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana.

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, 11 ottobre 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'Unione Europea) 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/febbraio /2001 pubblicato su GU n.55 del 7/3/2001.
 - Attività ispettiva GMP presso aziende produttrici di Sostanze Farmacologicamente Attive (*Active Pharmaceutical Ingredients*, API) e/o Specialità Medicinali, nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS.
 - Attività ispettiva BPL, in accordo con il Ministero della Salute, per la verifica della conformità dei Centri di Saggio al DL.vo 50/2007 (G.U. Serie Generale n. 86 del 13 aprile 2007).

Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere

Missione

- 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:

- Approccio 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 116 del 21.01.92).
- Commissione Terapia cellulare e somatica.
- Sede di Master in Medicina di Genere.

Convenzioni:

- Laboratori di Metabolomica, Istituto San Gallicano, Roma
- Laboratori di Patologia cellulare e molecolare, Istituto San Raffaele alla Pisana
- European Research Institute for Integrated Cellular Pathology (ERI-ICP).

Reparto Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione

Missione

- Svolgere attività di ricerca, valutazione e controllo sulla qualità dei medicinali per uso umano, sia a livello nazionale che nell'ambito delle attività connesse con la Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Farmaci.
- Coordinare le attività relative alla propria funzione con il programma annuale di farmacovigilanza.

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 difetti nelle specialità medicinali.
- 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.

Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione

Il Reparto svolge attività di valutazione, controllo e ricerca inerente alla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano e partecipa alle attività di IMPACT Italia, la task-force nazionale per la lotta alla contraffazione farmaceutica.

Missione

- Partecipare al programma annuale di farmacovigilanza.
- Monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto.
- Coordinare le 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 ricerca

- Studio dei parametri che influiscono sulla qualità dei farmaci di sintesi chimica.