

Rapporti ISTISAN 16/17

- Recettori degli estrogeni come regolatori dell'omeostasi intestinale e dello sviluppo di malattie infiammatorie croniche (in collaborazione con Dipartimento BCN).
- Studi sul ruolo delle interazioni precoci di HIV-1 con cellule bersaglio (cellule dendritiche, macrofagi, cellule epatiche stellate), determinanti critici nella patogenesi dell'AIDS (in collaborazione con Università di Firenze).
- Studio del ruolo dell'asse CCL2/CCR2 e dei meccanismi molecolari che regolano l'espressione di fattori di restrizione cellulari nell'infezione da HIV-1.
- Valutazione di approcci terapeutici di blocco di CCL2/CCR2 nell'infezione da HIV-1.
- Studio del cross-talk tra CCL2/CCR2 e il sistema della Vitamina D o l'interferone di tipo I.
- Studio del ruolo della proteina legante la vitamina D (DBP) nel regolare la biodisponibilità della 25(OH)D, il principale metabolita circolante della vitamina D, e la sua attività immunomodulatoria.
- Studio del *cross-talk* tra l'interferone di tipo I e la vitamina D, e della sua potenziale rilevanza nella patogenesi delle interferonopatie, una classe emergente di patologie mendeliane.
- Studi con sferoidi 3D di melanoma mirati a determinare come distinti *pattern* mutazionali dei melanomi correlano con il loro grado di radiosensibilità, immunogenicità, e specifiche "signature" metabolomiche (in collaborazione con CNR-Sassari, Policlinico A. Gemelli, Roma, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Giovanni Pascale di Napoli).
- Studio del ruolo del fattore di restrizione SAMHD1 nell'infezione da HCMV (in collaborazione con Università "Sapienza" di Roma).

#### Attività di formazione

- Formazione di 2 studenti per la preparazione della tesi sperimentale del Corso di Laurea in Scienze Biologiche (Università Tor Vergata, Università Roma Tre) e di 2 dottorandi della Scuole di Dottorato in Scienze Immunologiche, Ematologiche e Reumatologiche - Malattie Infettive, Microbiologia e Sanità Pubblica.

### Reparto Immunoterapia sperimentale

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

- 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 L. Gabriele); *Dissecting IL-33/ST2-dependent pathways in antitumor immune response to melanoma* (AIRC 14297); *Cell-on-chip technology as a novel tool to investigate the crosstalk between cancer and immune cells: role of the transcription factors Interferon Regulatory Factor 1 and 8 (IRF1, IRF8) in melanoma as a model system* (RF-2011-02347120). In dettaglio:
  - valutazione dell'attività antitumorale della combinazione di farmaci epigenetici (inibitori di HDAC e azacitidina) e IFN-I su linee cellulari e staminali di CRC e in modelli *in vitro* e *in vivo* di melanoma murino e umano, anche mediante uso di dispositivi microfluidici basati su nanotecnologie e *imaging in real-time* (due manoscritti sottomessi e un manoscritto in preparazione). (Collaborazioni con CNR-IFN, Università Campus Biomedico);
  - valutazione del ruolo di CXCR4 in cellule tumorali umane nella correlazione tra potenziale metastatico e infezioni virali (manoscritto in preparazione);
  - studio del ruolo del pH extracellulare in cellule tumorali umane (manoscritto in revisione *Tumor acidosis enhances autophagy inhibition by salinycin on cancer cell line and cancer stem cells*, Oncotarget);

## Rapporti ISTISAN 16/17

- studio del ruolo dei segnali mediati dall'IFN-I nella funzione di cellule dendritiche in pazienti con infezione da Micobatterio della tubercolosi latente e attiva (collaborazione con Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani) (manoscritto in via di sottomissione);
- studio del *cross-talk* tra cellule dendritiche umane e tumore del colon retto *on-chip*, mediante l'utilizzo di dispositivi 3D di microfluidica, microscopia confocale e algoritmi matematici (collaborazione con CNR; Università "Sapienza"; Università "Tor Vergata") (manoscritto in via di sottomissione);
- studio dell'over-espressione di IRF-8 e IRF-1 in DC umane;
- controllo dell'attività antitumorale diretta e immuno-mediata di IRF-8 nelle terapie di IFN-I con farmaci epigenetici nel cancro del colon-retto e nel melanoma;
- studi dell'attività antitumorale di IL-33 in modelli di melanoma primario e metastatico murino B16.F10 (collaborazione con Dipartimento MIPI, Università "Sapienza");
- studi preliminari sul ruolo degli esosomi nel processo metastatico del melanoma;
- studi preliminari sulle interazioni tra cellule staminali mesenchimali umane con sferoidi tumorali;
- studi sull'attività anti-tumorale dell'enzima SCD5 nel *cross-talk* tra melanoma e cellule immuni mediante uso di dispositivi;
- studi sugli effetti di polimorfismi genici rilevanti nella risposta clinica alle antracicline, in pazienti con carcinoma mammario o del colon, nel *cross-talk* tra tumore e cellule immuni mediante dispositivi microfluidici (Collaborazione con Institut Gustave Roussy, di Parigi, IRE, CNR-IFN).

## Ulteriori studi svolti dal Reparto:

- ruolo dei recettori beta-adrenergici nella risposta antitumorale contro il melanoma e nel controllo della neovascolarizzazione (manoscritto in preparazione);
- studio dell'autofagia per contrastare la morbilità cardiovascolare e la cachessia associata a chemioterapia (manoscritto in preparazione);
- studio *in vitro* e *in vivo* di nuovi farmaci (Pyrimethamine e MBP) nel controllo della progressione del melanoma; (manoscritto in preparazione);
- verifica dell'efficacia di Vaccini anti-tumorali terapeutici per il trattamento di pazienti affetti da linfoma indolente. Gli studi *in vitro*, svolti con campioni biologici (linfonodi, sangue periferico) ottenuti da donatori sani e pazienti hanno confermato che i vaccini, basati sull'impiego di IFN-DC, sono in grado di indurre una potente risposta immune di tipo Th1 e l'attivazione/espansione di cellule NK dotate di attività tumoricida (collaborazione con Ospedale Sant'Andrea; manoscritto sottomesso);
- 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) e immunizzati con IFN-DC caricate con lisati di cellule di Linfoma Mantellare indotte in apoptosi con RA (9-*cis*-retinoic acid) + IFN-alpha (collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico IRCCS – Aviano).

## Attività dell'officina farmaceutica FaBioCell

- Produzione di farmaci cellulari per il trattamento dei pazienti arruolati nelle sperimentazioni cliniche *IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial* (NLH-IFNDC-2) (collaborazione con Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma) e *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*

Rapporti ISTISAN 16/17

*eligible for other post-CHR treatment modalities* (Collaborazione con Università “Sapienza” di Roma).

*Attività di coordinamento della seguenti piattaforme nell’ambito di reti di infrastrutture*

- Piattaforma dei Vaccini dell’infrastruttura europea EATRIS.
- Piattaforma dei Vaccini dell’infrastruttura italiana IATRIS.
- Coordinamento e svolgimento delle attività WP2 e WP5 nel progetto FP7 *European Research Infrastructures for Poverty Related Diseases* (EURIPRED n. 312661) incentrate (WP2) sulla compilazione di un catalogo di progetti di ricerca, società scientifiche, fondazioni e conferenze relative alle malattie legate alla povertà, sia in Europa che a livello internazionale. Le informazioni contenute nel catalogo sono il risultato di un sondaggio condotto online fra i partecipanti alla piattaforma EURIPRED.
- Partecipazione al *Network Coordination Unit* (NCU) e al *Joint Call Secretariat* del progetto TRANSCAN-2, progetti europei della rete ERA-NET.

*Attività istituzionali e di controllo*

- Attività di valutazione delle “Autorizzazioni in deroga sperimentazione animale: valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell’art.31, comma 3.

*Formazione*

- Attività di formazione di studenti e tirocinanti.

## Reparto Lipidi e arteriosclerosi

La ricerca del Reparto è fortemente incentrata sullo studio delle membrane cellulari e dei suoi microdomini funzionali. Tali specializzazioni di membrana sono sia sede dell’organizzazione molecolare del segnale cellulare interno alla cellula (caveole e raft) che nell’esportazione di messaggi molecolari e quindi nella comunicazione cellula-cellula attraverso la secrezione di micro vescicole contenenti una selezione di tutte le più importanti molecole biologiche (DNA RNA micro RNA proteine e lipidi segnale). Queste si diversificano in esosomi se originano per via endosomiale nei corpi multivescicolari, o ectosomi se gemmano direttamente dalla plasma membrana. Il nostro Reparto è interamente dedicato allo sviluppo di metodologie che possano isolare e caratterizzare questi domini per l’individuazione delle alterazioni molecolari sottese allo sviluppo dei tumori sia *in vitro* che *in vivo*.

*Attività di ricerca*

Uno dei nostri più recenti e importanti risultati rispetto alla nostra missione è stato quello di aver messo a punto la marcatura metabolica specifica dei compartimenti sub cellulari che partecipano alla biogenesi degli esosomi. Questo ci ha permesso e sempre più ci permetterà di poter caratterizzare e distinguere le differenti popolazioni di vescicole extra cellulari nella loro differente azione funzionale nella comunicazione cellula-cellula. La descrizione puntuale di questa metodologia sarà pubblicata: *Generation, quantification, and tracing of metabolically labeled fluorescent exosomes in Lentiviral vectors and exosomes as gene and protein delivery tools. Methods in Molecular Biology (MMB) Springer*. Un altro importante conseguimento essenziale per il nostro approccio traslazionale alla ricerca ovvero il poter verificare e tracciare la funzionalità tumorigenica degli esosomi *in vivo* è stato quello essere riusciti a far ospitare nello stabulario ISS preziose colonie transgeniche murine chemoluminescenti. Questi topi hanno la particolarità di segnalare per luminescenza qualsiasi modifica proliferativa nell’animale vivo susseguente all’istaurarsi di condizioni cancerose quale quelle indotte dopo inoculo di vescicole/cellule tumorali.

*Attività istituzionali e di controllo*

- Partecipazione nell’ambito della infrastruttura europea EATRIS.

Rapporti ISTISAN 16/17

#### Formazione

Grazie ai fondi della ricerca finalizzata Biomedical RF-2011-02347300 nel 2015 si sono potuti svolgere due bandi di concorso per una borsa di studio e per un ricercatore a tempo determinato.

Attualmente tre tesisti stanno svolgendo il loro tirocinio di laurea magistrale e 1 dottorato è stato espletato.

#### Reparto Metodologie trasfusionali

La ricerca del Reparto è incentrata sulla comprensione dei meccanismi di interazione tra cellule sane e tumorali attraverso studi sugli effetti delle particelle cariche utilizzate in ambito biomedico e studi di interazione tra cellule mesenchimali stromali e cellule staminali tumorali e sulla promozione della salute dei pazienti con coagulopatie congenite attraverso attività di sorveglianza con il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite, e di controllo mediante valutazioni e pareri sui farmaci emoderivati e ricombinanti.

#### Attività di ricerca

I principali progetti di ricerca sono stati relativi a:

- Studi *in vitro* e *in vivo* sul ruolo delle cellule stromali mesenchimali (MSC) nell'interazione con il tumore e con le CSC.

Le MSC hanno proprietà anti-infiammatorie, immunomodulatorie e secernono citochine e fattori di crescita che mediano numerosi effetti paracrini. Le MSC isolate dalla gelatina di Wharton del cordone ombelicale (WJ-MS) hanno il vantaggio di provenire da un tessuto che viene raccolto in maniera meno invasiva rispetto ai tessuti adulti, sono cellule meno immunogeniche e in grado di compiere un numero maggiore di divisioni cellulari prima di arrivare alla senescenza, rispetto alle cellule primarie da tessuto adulto.

L'interazione delle MSC con le CSC di polmone (LCSC) derivate da adenocarcinoma (AC) polmonare e da carcinoma squamoso (SCC) ha evidenziato un effetto divergente, mediato da fattori paracrini: proliferativo sulle cellule di adenocarcinoma e inibente sulle cellule di carcinoma squamoso. L'effetto proliferativo è stato evidenziato anche *in vivo*, mediante esperimenti di xenotrapianto in NOD/SCID inoculati con AC-LCSC/WJ-MS: i tumori indotti erano significativamente più grandi di quelli indotti dalle sole AC-LCSC. Al contrario, non sono state osservate differenze significative nella grandezza dei tumori nei topi inoculati con SCC-LCSC/WJ-MS e in quelli inoculati con SCC-LCSC. I meccanismi alla base delle differenze osservate sono oggetto di studio.

- Identificazione di *pathways* di segnale che influenzano le CSC nel rhabdomyosarcoma embrionale.

Il rhabdomyosarcoma è il più importante tumore dei tessuti molli nel bambino. In collaborazione con il Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Cliniche Applicate dell'Università di L'Aquila, è stato caratterizzato il ruolo del *pathway* di MEK/ERK nel controllo del fenotipo "staminale" in un modello di rhabdosfere (RD) derivate da una linea cellulare di rhabdomyosarcoma embrionale (ERMS). Il trattamento con U0126, inibitore di MEK/ERK, inibiva significativamente la componente *stem like* del rhabdomyosarcoma embrionale, effetto amplificato dal trattamento combinato con la radiazione. *In vivo*, le RD trattate con U0126 e trapiantate in topi NOD/SCID, determinavano un ritardo nell'insorgenza del tumore e una riduzione della sua massa; inoltre, la somministrazione intraperitoneale di U0126, nei topi con tumori derivati da RD, inibiva la crescita tumorale. L'inibizione del *pathway* di MEK/ERK in combinazione con la radioterapia tradizionale potrebbe rappresentare una strategia terapeutica contro le cellule staminali tumorali di ERMS, resistenti alle tradizionali terapie oncologiche.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Studi degli effetti delle particelle cariche, utilizzate in ambito biomedico, sulle cellule normali.

Per valutare gli effetti collaterali della radioterapia in pazienti oncologici sono stati condotti studi sugli effetti delle radiazioni a basso dosaggio sul tessuto sano, in collaborazione con il Dipartimento TES, ISS/INFN. Sono state impiegate radiazioni con vari ioni e studiati gli effetti di dosi moderate/basse in cellule mesenchimali derivate da *Wharton Jelly* (WJ-MSC). Sono state considerate condizioni di esposizione legate a trattamenti tipici dell'adroterapia (esposizione acute presso gli acceleratori del CNAO di Pavia, INFN di Legnaro e Catania) e della medicina nucleare con radioemittitori alfa di nuova generazione (esposizione protrate presso *facility* in ISS). Risultati preliminari su WJ-MSC hanno mostrato una significativa riduzione dose-dipendente della proliferazione cellulare in seguito a basse (40mGy) e moderate (2Gy) dosi di radiazioni, che appare più marcata due giorni dopo l'irraggiamento. Studi sul ciclo cellulare hanno evidenziato un accumulo delle cellule nella fase G2/M, maggiore alla dose di 2 Gy. Parallelamente, studi di apoptosi e senescenza hanno evidenziato un invecchiamento prematuro delle WJ-MSC.

#### *Attività istituzionali e di controllo*

L'attività di controllo si è articolata su tre aree principali:

- Valutazione di sicurezza e qualità dei dossier dei farmaci emoderivati. Il Reparto ha svolto un'importante attività di valutazione relativa alla qualità dei dossier di farmaci emoderivati, nell'ambito della convenzione ISS/AIFA. La tipologia di pratiche esaminate è la seguente: Procedure europee (mutuo riconoscimento, decentrate e centralizzate) e Procedure nazionali, distinte in Nuove AIC, Variazioni all'AIC, rinnovo di AIC. Periodicamente vengono richieste anche a) valutazioni tecnico-scientifiche *ad hoc* di procedure europee (VHP) di dossier di farmaci da utilizzare nella sperimentazione clinica, b) consulenze scientifiche relative a procedure europee di *Scientific Advice*, c) valutazioni della documentazione a supporto di domande di richiesta di importazione/esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (DM 12 aprile 2012), d) partecipazioni a tavoli istituzionali (Ministero della Salute, AIFA) in cui sono trattati temi relativi alla qualità/sicurezza degli emoderivati e dei farmaci di interesse ematologico.
- Valutazione e pareri su farmaci di nuova istituzione, nell'ambito della sperimentazione clinica di Fase I. I pareri hanno riguardato qualità e protocollo clinico dei dossier di farmaci emoderivati e ricombinanti di nuova istituzione destinati ai pazienti con coagulopatie congenite; valutazione dei protocolli clinici per terapie geniche di pazienti con alterazioni della componente piastrinica del sangue e con altre patologie del sistema ematopoietico.
- Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC), attivo dal 2006 e inserito nel Piano Statistico Nazionale. Sono stati rivalutati i dati epidemiologici sulla prevalenza delle diverse coagulopatie in Italia, sulle complicità delle terapie, in particolare infezioni e comparsa di anticorpi inibitori, e sui fabbisogni dei farmaci necessari al trattamento per l'anno 2014. I dati disponibili sono relativi a circa il 90% dei Centri Emofilia presenti sul territorio nazionale e forniscono un quadro informativo completo della popolazione emofiliaca a livello regionale e nazionale. Tali informazioni sono state redatte e diffuse e sono molto importanti anche in considerazione dei cambiamenti correlati all'introduzione dei nuovi farmaci a maggiore emivita e all'invecchiamento della popolazione.

Rapporti ISTISAN 16/17

### Reparto Oncologia medica

La missione del Reparto consiste nello svolgere attività di ricerca e di natura istituzionale nell'ambito di varie problematiche oncologiche di tipo sperimentale e medico.

#### Attività istituzionale

Per quanto riguarda l'attività di tipo istituzionale essa consiste nella 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 (>90%) degli studi clinici di Fase I. Viene inoltre fornito supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute per la formulazione di pareri motivati in merito alle richieste di autorizzazione in deroga (art. 31 del DL.vo 26/2014) sulla sperimentazione animale.

#### Attività di ricerca

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 varie Unità del Reparto conducono diverse attività di ricerca:

- due progetti principali: (1) lo studio di alcuni microRNAs e sul loro ruolo svolto nel controllo dell'ematopoiesi normale e leucemica; (2) 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. In particolare, gli studi effettuati durante il 2015 hanno consentito di dimostrare che: (a) una deregolazione dell'espressione del miR-146a è responsabile di una forte espressione del CXCR4 osservata in alcune leucemie monocitarie acute; (b) l'espressione del miR-146a viene modulata dall'ipossia in cellule ematopoietiche normali e leucemiche tramite i fattori trascrizionali HIF-1 alfa e HIF-2 alfa;
- un filone di ricerca è stato rivolto allo studio di TM9SF4, una proteina della famiglia transmembrana 9, implicata in fenomeni di cannibalismo cellulare. Le ricerche condotte hanno consentito di dimostrare che questa proteina è espressa in cellule del sistema ematopoietico, è fortemente espressa nei progenitori/cellule staminali CD34+ e in alcune leucemie mieloidi acute, è controllata dall'ipossia ed è implicata funzionalmente nel mediare adesività di cellule leucemiche alla fibronectina;
- un filone di ricerca è stato realizzato in collaborazione con il Centro AIDS ISS ed ha consentito di dimostrare l'esistenza di un *pathway* regolatorio PLZF/miR-146a/CXCR4 nei linfociti umani CD4+ infettati dal virus HIV;
- da anni vengono svolti 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;
- un filone di ricerca è stato rivolto alla caratterizzazione molecolare di linee di cellule staminali di glioblastoma isolate da cellule tumorali primarie. Questi studi hanno consentito di: a) dimostrare l'esistenza di due sottotipi di glioblastomi caratterizzati sulla base di un diverso profilo metabolico/proteomico; b) di dimostrare un ruolo importante del miR-135b nello sviluppo del glioblastoma a livello del compartimento staminale tumorale;
- attività di ricerca svolta nell'ambito oncologico attraverso una serie di ricerche miranti a determinare un possibile effetto di nuovi farmaci anti-tumorali a livello della popolazione delle cellule staminali tumorali (in particolare cellule staminali tumorali isolate da

Rapporti ISTISAN 16/17

carcinomi dell'ovaio) e a determinare i meccanismi che determinano la deregolazione del fattore trascrizionale omeotico HHEX in alcune leucemie acute (leucemia acuta promielocitica) e nel carcinoma dell'ovaio e che sono responsabili dell'attivazione dell'angiogenesi in queste cellule tumorali. È coinvolta in numerose collaborazioni con altri Reparti del Dipartimento;

- un nuovo filone di ricerca iniziato nel 2015, realizzato in collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma, mira a valutare il potenziale anti-leucemico di farmaci, quali l'ascorbato ad alte dosi, d'indurre stress ossidativo nelle cellule leucemiche. Gli studi finora condotti dimostrano che i blasti leucemici di alcune leucemie mieloidi acute, come la leucemia acuta promielocitica, sono molto sensibili alla morte cellulare indotta da stress ossidativo e che le cellule leucemiche staminali sono preferenzialmente sensibili allo stress ossidativo indotto da alte dosi di acido ascorbico, rispetto alle cellule staminali emopoietiche normali. Infine, sono stati attivati studi di targeting di cellule leucemiche staminali leucemiche con anticorpi monoclonali *double o triple-body* che interagiscono con antigeni preferenzialmente espressi sulla membrana delle cellule leucemiche, quali il CD123 e il CD371.

## Reparto Oncologia molecolare

### Attività di ricerca

I progetti del Reparto sono focalizzati sull'identificazione dei meccanismi molecolari alla base dell'insorgenza e della progressione del melanoma cutaneo che rappresenta una forma tumorale molto aggressiva con un alto rischio di disseminazione metastatica per la quale, nonostante i notevoli progressi fatti negli ultimi anni. L'unico approccio terapeutico valido è rappresentato dalla prevenzione e dall'escissione chirurgica nelle fasi precoci della malattia.

Lo scopo del Reparto è identificare e validare biomarcatori con valore diagnostico e/o prognostico, eventualmente utilizzabili come target terapeutici.

Nell'ultimo anno i nostri progetti si sono focalizzati su:

- studi di espressione e funzione di microRNA, *in vitro* e *in vivo*, nel melanoma: ruolo chiave della proteina TFAP2 $\alpha$  nel circuito miR-126&126\* $\leftrightarrow$ miR-221&222.
- Ruolo antimetastatico dell'enzima desaturasi SCD5 e del suo principale prodotto, acido oleico, nel melanoma. Valutazione degli effetti derivanti dall'espressione forzata di SCD5, *in vitro* e *in vivo*, sul microambiente tumorale
- Ruolo tumorigenico degli esosomi rilasciati da cellule di melanoma: valutazione dell'espressione di microRNA, delle vie di trasduzione e delle capacità trasformanti.
- Analisi del ruolo funzionale degli esosomi nel sarcoma di Ewing nonché la capacità antitumorale associata alla trasferibilità del miR-34 e della proteina CD99 in collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli.

### Attività istituzionale

- Partecipazione come in qualità di esperto alla stesura di pareri per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di Fase I, nell'ambito della Commissione di Comma C.

### Formazione

- Svolgimento, all'interno del Reparto, dei progetti di Dottorato di ricerca in Medicina Sperimentale (Scuola di Biologia e Medicina Molecolare) Università "Sapienza" di Roma.

Rapporti ISTISAN 16/17

## 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 favorire 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 regolativi 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 (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

Rapporti ISTISAN 16/17

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. 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 2015

Numerose sono state nel corso del 2015 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

*Rapporti ISTISAN 16/17*

l'Agenzia europea di registrazione dei farmaci (EMA); la valutazione di dossier registrativi 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.

*Rapporti ISTISAN 16/17*

- 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.

## 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.

Rapporti ISTISAN 16/17

*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, farmaco-resistenza 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.

Rapporti ISTISAN 16/17

## 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.

Rapporti ISTISAN 16/17

## 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'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.

Rapporti ISTISAN 16/17

*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'UE) 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 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 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 86 del 13/4/2007).

Rapporti ISTISAN 16/17

### **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 farmacosorveglianza.

#### *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 partecipazione ai Gruppi 10B e 10C di Esperti della Farmacopea Europea ed elaborazione di monografie connesse all'attività dei Gruppi stessi.