

le potenzialità emangioblastiche, si sono dimostrate efficaci nel curare l'ischemia sperimentale attraverso la formazione di nuovi vasi e di nuovo tessuto muscolare o miocardico. È da sottolineare che sono stati attivati dei progetti innovati sulla funzione dei geni codificanti per microRNA, che svolgono tra l'altro una funzione chiave nella regolazione dell'ematopoiesi normale e neoplastica.

L'attività di ricerca sarà focalizzata sulle cellule staminali post-natali, che rappresentano uno strumento prezioso per lo sviluppo di terapie rigenerative, attraverso la purificazione, la caratterizzazione funzionale, l'espansione *ex vivo* e il trapianto dei diversi tipi di cellule staminali. In particolare, le cellule staminali ematopoietiche e/o e precursori endoteliali hanno già consentito lo sviluppo di modelli preclinici innovativi nella terapia di affezioni cardiovascolari di grande rilievo (es. infarto del miocardio, ischemia degli arti periferici). Le cellule staminali mesenchimali, inoltre, hanno potenzialità terapeutiche assai vaste, soprattutto nelle malattie genetiche e degenerative dei tessuti a derivazione mesodermica e specificamente di quelli dell'apparato locomotore (muscoli scheletrici, ossa e cartilagini). Infine, le cellule staminali neurali sono oggetto di profondo interesse, per lo sviluppo di modelli terapeutici preclinici nelle patologie genetiche e neurodegenerative acute e croniche. In fase embrionale le cellule staminali tessuto-specifiche derivano da cellule staminali multipotenti associate alle cellule endoteliali. In fase post-natale, diversi tipi di cellule staminali sono caratterizzati dall'espressione di "markers" endoteliali (es. recettori 1 e 2 del VEGF): i fenomeni di interconnessione fenotipica e funzionale tra cellule staminali ad endoteliali saranno oggetto di indagini *in vitro* e *in vivo*.

In parallelo sono cominciati dei nuovi progetti su una classe di geni identificata di recente, i microRNA (miR), che svolgono un importante ruolo di regolazione dell'espressione genica a livello post-trascrizionale. In particolare verranno analizzati l'espressione, la regolazione e la funzione di alcuni microRNA (miR) specifici, implicati in processi di proliferazione e differenziamento cellulare fisiologico e patologico, nonché i loro eventuali geni bersaglio.

## Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Nel Reparto è stato dimostrato un ruolo chiave del recettore kit e del suo ligando KL nella regolazione dello "switch" perinatale (HbF -> HbA). Simili studi sono in corso per riattivare l'HbF nei soggetti beta-talassemici. Nell'ambito della megacariocitopoiesi è stato evidenziato che mTOR costituisce un elemento chiave durante il processo di endomitosi. Infine è stato osservato che *in vitro* le cellule staminali neurali possono produrre muscolatura liscia ma apparentemente non cellule ematopoietiche.

Verranno studiati i meccanismi di controllo dell'espressione dei geni dell'emoglobina umana, con riferimento sia allo *switch* perinatale da emoglobina fetale a emoglobina adulta, sia alla riattivazione dei geni globinici gamma in fase adulta mediante induttori chimici o il fattore di crescita SCF (ligando del kit). L'utilizzo clinico di questo fattore potrebbe consentire di sviluppare nuovi approcci terapeutici per le beta-emoglobinopatie (beta-talassemia, anemia falciforme) in quanto l'aumento delle catene gamma negli eritroblasti riduce lo sbilanciamento nella sintesi delle catene alpha/non-alpha con miglioramento del quadro clinico. Verranno altresì proseguiti gli studi sulle basi molecolari e cellulari dell'ematopoiesi, in particolare utilizzando metodologie di purificazione dei progenitori e colture di differenziazione e maturazione unilinea degli stessi.

## **Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche**

Nel Reparto è stato sviluppato lo studio dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie genetiche lisosomiali. Nella malattia di Gaucher sono stati definiti gli effetti che le specifiche mutazioni della glucosilceramidasi hanno sulle proprietà funzionali dell'enzima. Nella malattia di Niemann-Pick tipo C è stato dimostrato in che modo l'accumulo di colesterolo impedisce la degradazione di glucosilceramide. Questo tipo di ricerca potrà migliorare gli interventi di terapia enzimatica, permettendo di elaborare protocolli di trattamento correlati alle specifiche mutazioni.

Nel campo della medicina sperimentale verrà sviluppato lo studio dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie genetiche con particolare attenzione alle malattie lisosomiali. Le più recenti ricerche sulla biologia dei processi degradativi lisosomiali sono culminate nella messa a punto di vari trattamenti per le malattie lisosomiali quali la terapia enzimatica sostitutiva (infusioni periodiche dell'enzima mancante) e la terapia da riduzione del substrato (uso di inibitori per ridurre la sintesi dei prodotti accumulati). Queste terapie che si sono dimostrate estremamente efficaci su numerosi pazienti offrono un esempio concreto di come la ricerca biologica e molecolare possa dare risultati concreti a livello di diagnosi e trattamento. Rimangono comunque varie problematiche irrisolte come la possibilità di intervenire a livello del sistema nervoso centrale e del sistema osseo; non si è riusciti inoltre a trovare ancora le condizioni per attuare una efficace terapia genica. Per aprire la strada a nuovi approcci terapeutici verranno quindi studiati i processi cellulari coinvolti nelle singole malattie genetiche e verranno identificati a tutti i livelli i fattori che modulano tali processi. Verranno inoltre aggiornate e ottimizzate le metodiche di diagnosi biochimica e molecolare che costituiscono il prerequisito di ogni intervento. Una intensa attività di formazione contribuirà infine a divulgare le nuove acquisizioni nell'ambito della diagnosi e del trattamento delle malattie genetiche.

## **Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate**

L'attività del Reparto nel 2004 si è sviluppata nell'ambito delle proprietà biochimiche e biofisiche dei leucociti circolanti e dello stress ossidativo nei pazienti in trattamento emodialitico extracorporeo. Queste ricerche hanno permesso di verificare l'effetto di differenti strategie dialitiche, di valutarne eventuali associazioni con lo stato di salute cardiovascolare dei pazienti e di ipotizzare l'importanza dei soluti uremici nelle genesi dello stress ossidativo.

Il settore di intervento sarà focalizzato sulle patologie renali, a fini di ricerca, prevenzione e formazione. In particolare, verrà perseguito lo studio delle alterazioni cellulari, biochimiche, genetico-molecolari che sono alla base del danno renale, con l'intento di identificare nuovi indicatori di danno più sensibili, specifici e precoci di quelli attualmente in uso. Inoltre il monitoraggio di pazienti in dialisi permetterà di delineare le condizioni più idonee a contrastare l'insorgenza di patologie correlate al tipo di trattamento dialitico. Tale attività verrà svolta in collaborazione con i centri di dialisi ospedalieri, anche con l'intento di pervenire alla elaborazione di linee-guida e alla creazione di banche dati.

## **Reparto Lipidi ed arteriosclerosi**

Il Reparto svolge attività di studio e consulenza nel settore delle malattie genetiche e degenerative caratterizzate da alterazioni della omeostasi e del trasporto intercellulare dei lipidi, in particolare:

- Studio delle basi molecolari di dislipidemie genetiche quali: ipercolesterolemie, ipertrigliceridemie e ipoalfalipoproteinemie, finalizzato alla diagnostica e allo sviluppo di terapie innovative per queste patologie.
- Studio del ruolo dei lipidi circolanti sulla risposta infiammatoria e immunitaria di macrofagi e neutrofilo in relazione allo sviluppo della lesione ateromastica e al danno vascolare.
- Studio *in vivo* e *in vitro* delle proprietà ipocolesterolemizzanti e anti-aterosclerotiche di lipidi, antiossidanti e sostanze naturali.
- Sviluppo di modelli cellulari tridimensionali per lo studio dei meccanismi alla base dell'insorgenza e progressione dei tumori e la valutazione dell'efficacia dei trattamenti antineoplastici.
- Identificazione di biomarcatori idonei alla diagnostica delle dislipidemie genetiche, delle vasculopatie e allo studio dei processi di apoptosi e necrosi in vari modelli cellulari.
- Sviluppo di modelli *in vitro*, alternativi ai modelli *in vivo*, per lo studio delle patologie dovute ad alterazioni nell'assorbimento, trasporto o metabolismo dei lipidi e per la valutazione delle proprietà dei biomateriali in relazione alla loro potenziale citotossicità.
- Consulenza diagnostica in relazione ad alterazioni rare del metabolismo lipidico quali: beta-sitosterolemie, malattie di Tangier, Fish-eye disease, sindrome da ritenzione dei chilomicroni.
- Pareri per autorizzazione in deroga agli artt. 8 e 9 del DL.vo del 27/01/1992 in relazione a ricerche sulle alterazioni patologiche del metabolismo lipidico a livello cellulare e circolatorio.

Nel corso del 2004 il Reparto ha svolto attività di ricerca su patologie genetiche, infettive e cronico-degenerative che originano o inducono alterazioni del metabolismo dei lipidi ematici e cellulari. Sono stati condotti studi innovativi su ipertrigliceridemie, ipercolesterolemie e ipoalfalipoproteinemie familiari. È stata sviluppata una tecnica che semplifica l'analisi dei riarrangiamenti del gene del recettore LDL. Sono proseguiti gli studi sui meccanismi che regolano l'assorbimento intestinale del colesterolo, quelli sull'ossidazione lipidica, sul ruolo dei chilomicroni e dei loro remnants nello sviluppo della lesione ateromastica e quelli che valutano gli effetti indotti dalle radiazioni ionizzanti e dai campi magnetici nelle patologie tumorali.

Infine, è stato identificato un possibile "pathway" patobiologico per la mielofibrosi idiopatica, un disordine mieloproliferativo cronico a eziologia ancora sconosciuta, causato da un difetto della cellula staminale, associato ad alterazioni specifiche dell'interazione tra megacariociti e neutrofilo. La correzione farmacologica di queste interazioni "cura" la mielofibrosi nell'animale e apre nuove prospettive per lo sviluppo di una terapia efficace nell'uomo.

## Reparto Metodologie trasfusionali

Nell'ambito dell'attività di coordinamento che il Reparto svolge in tema di autosufficienza e sicurezza del sangue è proseguito il monitoraggio dell'approvvigionamento e del fabbisogno di emocomponenti nel paese. Inoltre sono stati preparati due programmi di emovigilanza, un aspetto della sicurezza del sangue reso obbligatorio dalla Direttiva 2002/98/CE, per la raccolta dei dati di sorveglianza sulle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (SMITT) e per la notifica degli errori e delle reazioni avverse alla trasfusione (PETRA). Infine sono proseguiti gli studi *in vivo* sulla megacariocitopoiesi e si è definito il ruolo del VEGF sul differenziamento delle cellule dendritiche.

Un aspetto rilevante dell'attività del Dipartimento riguarderà le metodologie trasfusionali, attraverso ricerche innovative nei settori della sicurezza e autosufficienza del sangue, la

promozione dello sviluppo tecnologico, la definizione e l'attivazione di un sistema di emovigilanza nazionale (articolato a livello locale e regionale), il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti (coordinamento interregionale, emanazione di linee-guida, attività di formazione), l'implementazione di un sistema di garanzia di qualità nei servizi trasfusionali (attività di formazione).

### **Reparto Oncologia medica**

Il Reparto ha effettuato durante il 2004 il saggio dell'*Extreme Drug Resistance* su più di 200 casi di carcinomi dell'ovaio e su circa 80 casi di carcinoma della cervice uterina. I risultati ottenuti hanno consentito di determinare il profilo di chemioresistenza in queste due neoplasie e di iniziare uno studio clinico di fase III. Inoltre sono stati effettuati una serie di studi basati sull'impiego in oncologia di TRAIL, di inibitori del proteosoma, di immunotossine e dell'arsenico. Infine è stata studiata l'attività dei fattori trascrizionali PLZF e Ets-1 nell'ematopoiesi normale e neoplastica.

Nell'area oncologica medica si rileva la necessità di promuovere lo sviluppo di terapie oncologiche mirate, sia nel quadro degli attuali trattamenti chemioterapici, sia per quanto concerne lo sviluppo di trattamenti mirati contro alterazioni molecolari oncospecifiche (es. Glivec STI571 per l'inibizione della tirosinchinasi del recettore kit nella leucemia mieloide cronica). Sul primo aspetto, verrà valutata la rilevanza clinica del saggio *in vitro* della "extreme drug resistance" delle cellule neoplastiche, al fine di ottimizzare la scelta tra le diverse opzioni chemioterapiche, inizialmente nel carcinoma dell'ovaio e della mammella. In questi trials multicentrici, il Reparto svolgerà l'attività laboratoristica, interagendo con i diversi Centri oncologici clinici coinvolti nel trial specifico. Sul versante farmacogenomico, verranno proseguite le indagini sulle anomalie funzionali dei recettori dei fattori di crescita (es. IL-3, Flt3 ligando, VEGF) nelle leucemie acute. Inoltre, in base alle risultanze degli studi di microarray oncologici e degli studi di oncoproteomica, verranno sviluppate le terapie anti-neoplastiche mirate contro alterazioni molecolari specifiche dei diversi tipi di tumore (es. tirosinchinasi di recettori di fattori di crescita). Queste indagini di farmacogenomica verranno condotte dapprima *in vitro* e quindi in modelli preclinici *in vivo*.

### **Reparto Oncologia molecolare**

Il Reparto ha effettuato studi molecolari e funzionali sul ruolo dei geni omeotici (HOX) nella regolazione della proliferazione e del differenziamento cellulare, con particolare attenzione a melanomi e leucemie. È stato dimostrato il ruolo oncosoppressivo del fattore di trascrizione PLZF nelle cellule melanocitiche. Inoltre sono stati attivati una serie di progetti paralleli sui microRNA (miR) e sulle cellule staminali embrionali murine.

In questo settore saranno sviluppate ricerche di base, con l'obiettivo principale di contribuire all'analisi dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi. Lo studio comprenderà diversi modelli tumorali con particolare attenzione a melanomi e leucemie. Attualmente sono in corso studi molecolari e funzionali sul possibile ruolo di talune famiglie geniche coinvolte nell'embriogenesi e, più in generale, nella regolazione della proliferazione e del differenziamento cellulare, quali per esempio i geni omeotici (HOX). Molto utili in tal senso si sono rivelati i profili di espressione genica analizzati mediante la tecnica del "microarray". Il confronto tra cellule neoplastiche e corrispondenti controparti normali, effettuato mediante analisi comparativa basata su programmi informatici specifici, ha già consentito, e sicuramente

ancora consentirà in futuro, l'identificazione di geni selettivamente modulati nel programma genetico della cellula neoplastica.

In parallelo sono cominciati dei nuovi progetti su una classe di geni identificata di recente, i microRNA (miR), che svolgono un importante ruolo di regolazione dell'espressione genica a livello post-trascrizionale. In particolare verranno analizzati l'espressione, la regolazione e la funzione di alcuni microRNA (miR) specifici, implicati in processi di proliferazione e differenziamento cellulare fisiologico e patologico, nonché i loro eventuali geni bersaglio.

Un'altra linea di ricerca consiste nella caratterizzazione del programma genico responsabile della proliferazione e differenziamento di cellule staminali embrionali (cES) murine. Le cES derivano direttamente dalla "Inner Cell Mass" dell'embrione di topo e sono un sistema ideale per comprendere i meccanismi molecolari che controllano il ciclo cellulare mitotico di cellule con caratteristiche tumorigeniche. La capacità delle cES di generare teratocarcinoma, dopo inoculo in un sito ectopico nel topo, è un fenomeno molto peculiare poichè le cES sono geneticamente normali, a differenza della maggior parte delle cellule neoplastiche la cui crescita sembra essere associata a specifiche lesioni genetiche di oncogeni o geni tumore-soppressore. Questo studio potrebbe essere di primaria importanza nella comprensione dei meccanismi molecolari responsabili della formazione di tumori originati da "cellule staminali tumorali".

## DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso dei medicinali utilizzati per curare e prevenire le malattie dell'uomo. Attraverso la ricerca intramurale nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale e la collaborazione con i centri più qualificati - nazionali e internazionali - di ricerca di base e clinica vuole potenziare la ricerca traslazionale su nuovi farmaci e terapie innovative.

Il Dipartimento partecipa, con l'attività dei propri esperti, ai lavori di numerosi organismi nazionali e internazionali, tra cui l'Agenzia Italiana del Farmaco e l'EMA.

### Resoconto attività 2004

In accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, il Ministero della Salute, l'Agenzia del Farmaco e le Autorità Sanitarie Regionali, il Dipartimento del Farmaco ha coordinato Progetti di ricerca di grande impatto per la sanità pubblica ed è stato impegnato in numerose attività di controllo:

– *Attività di ricerca*

Queste le principali attività di ricerca condotte dal Dipartimento:

- Meccanismi di farmacoresistenza che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico. Il team di lavoro ha effettuato ricerche su terapie innovative di base tecnologica per la diagnosi, cura e prevenzione delle neoplasie e delle patologie dovute ad agenti trasmissibili.
- Malattie associate all'invecchiamento, ai fattori cellulari di longevità, alla citofarmacologia e alla farmacologia del differenziamento cellulare oltre all'osservazione dell'effetto immunomodulante di proteine virali e farmaci antiretrovirali.
- Individuazione e valutazione della modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi con particolare riguardo al ruolo degli endocannabinoidi nella regolazione della funzionalità striatale in modelli sperimentali di Corea di Huntington,
- Identificazione e registrazione di alterazioni indicative di immunotossicità in studi di tossicità di tipo regolatorio.
- Sintesi di molecole non peptidiche attive sul recettore della nociceptina, nell'ambito della ricerca dedicata all'interpretazione delle basi molecolari, cellulari e fisiopatologiche dei processi di traduzione dei segnali biologici che hanno rilevanza in terapia clinica e nello sviluppo di nuovi farmaci
- Trattamento farmacologico delle patologie cardiovascolari e oncologiche
- Coordinamento del Registro Nazionale dei bambini con sindrome da iperattività e deficit di attenzione.
- Efficacia dei farmaci per il trattamento dei disturbi cognitivi e del comportamento
- Coordinamento del Progetto Nazionale per la Sorveglianza sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza e il monitoraggio dell'impiego di nuovi farmaci antivirali.
- Studio della Terapia Antiretrovirale Intermittente

- Progetto Inibitori dell'Integrasi dell'HIV
- Coordinamento Progetto dedicato alla Prevenzione della trasmissione materno-infantile del virus HIV nei paesi in via di sviluppo.
- Coordinamento del Progetto Nazionale per la Formazione del personale delle discoteche ai fini della prevenzione dell'uso tra i giovani di sostanze stupefacenti e psicotrope.
- Studio delle proprietà immunomodulanti delle sostanze d'abuso a uso ricreazionale (ecstasy e cannabis) e del ruolo dei disturbi sessuali nell'indurre i giovani all'abuso di sostanze psicotrope.
- Analisi delle nuove sostanze nel *doping* attraverso lo studio dei biomarcatori indiretti di ormoni ricombinanti (eritropoietina e ormone della crescita).
- Sviluppo di nuovi interventi e nuove strategie per il trattamento, lo studio e la terapia della degenerazione miocardica nell'insufficienza cardiaca
- Ricerche avanzate sulla funzione cardiaca e del rimodellamento ventricolare da sovraccarico emodinamico.

Il Dipartimento è stato inoltre impegnato in una partnership internazionale con il National Institute of Health (NIH) nel coordinamento della ricerca intesa ad approfondire le conoscenze nel campo delle terapie oncologiche, cardiovascolari, anti-infettive e neurodegenerative.

— *Attività di controllo*

Il Dipartimento del Farmaco, insieme alle Istituzioni Pubbliche, nazionali e internazionali, ha sviluppato programmi dedicati alla 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 presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici; ha svolto il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo per i farmaci di nuova istituzione, è attivo nel settore della farmacovigilanza e della farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio. Il Dipartimento ha realizzato accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali allestendo strategie per combatterne la contraffazione e ha coordinato la segnalazione dei difetti e delle reazioni avverse e ha effettuato inoltre controlli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (GLP) e di fabbricazione (GMP).

Provvede inoltre al 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.

Con l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga il Dipartimento si propone di informare i cittadini sui danni relativi all'uso e abuso di tali sostanze per migliorare la conoscenza delle terapie disponibili; provvede alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici e svolge studi su qualità della vita e farmacoeconomia.

— *Altre attività*

Nell'anno 2004 il Dipartimento del Farmaco ha organizzato convegni e workshop su temi strategici di sanità pubblica.

Al 1° Congresso del Dipartimento, tenutosi dal 14 al 15 settembre, a cui hanno partecipato importanti rappresentanti della comunità scientifica e della ricerca, si è parlato di vantaggi e limiti della sperimentazione clinica e dei fattori genetici che influenzano la risposta ai farmaci, di stato dell'arte sulle ricerche cardiovascolari innovative, di

“Farmaci, invecchiamento e longevità” oltre che di attualità e prospettive della ricerca sul cancro. Nel *Primo Forum EDCTP* sono stati invitati i maggiori esperti internazionali nella lotta alle malattie della povertà (HIV, TB e malaria) operanti in questo ambito in Africa.

Al Convegno Internazionale sui microbicidi si è discusso di nuove strategie terapeutiche per la prevenzione della trasmissione sessuale da HIV.

Tutela della salute nelle attività sportive e la lotta al *doping*, Tabagismo e SSN, questi gli argomenti di due Convegni Nazionali curati dal Dipartimento che ha anche coordinato il Meeting Internazionale su Farmaci e salute mentale.

Di protezione solare e raggi ultravioletti si è discusso considerando gli effetti dell'esposizione indiscriminata o eccessiva al sole.

In collaborazione con l'Agenzia italiana del Farmaco, AIFA, il Dipartimento ha organizzato un incontro sulla qualità dei medicinali in cui si è parlato di valutazione, dinamica evolutiva della Farmacopea, qualità dei medicinali biologici e biotecnologici.

– *Formazione*

Durante l'anno una serie di interventi formativi sono stati coordinati dal Dipartimento del Farmaco. Gli argomenti trattati hanno interessato qualità della vita del paziente, outcome necessario per una migliore valutazione di strategie terapeutiche in ambito sperimentale e nella pratica clinica; tossicodipendenze, dalla ricerca a una pratica clinico-diagnostica di qualità; la diagnostica del Nuovo Codice della strada, problemi metodologici e procedurali.

## **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, Alcool e Droga.

## **Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali**

*Missione:*

- Caratterizzare i meccanismi di farmaco-resistenza che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e individuare terapie innovative su base biotecnologica per la diagnosi, cura e prevenzione delle neoplasie e delle patologie dovute ad agenti trasmissibili.



*Attività di ricerca:*

- caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di accrescere l'efficacia e il metabolismo di vari composti farmaceutici;
- terapie innovative antitumorali e nei confronti di malattie originate da agenti trasmissibili mediante anticorpi monoclonali ricombinanti e nuovi composti terapeutici in grado di modulare le connessioni citoscheletriche alle proteine di membrana;
- messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo SCID per test pre-clinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive;
- studio dei microbiciidi come nuova strategia terapeutica per la prevenzione della trasmissione di malattie trasmesse sessualmente e utilizzo del modello uomo-topo SCID.

*Attività istituzionali e di controllo:*

- valutazione di dossier di prodotti di derivazione immuno/biotecnologica;
- collaborazioni alle ispezioni di siti destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici;
- sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica;
- autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali;
- partecipazione a progetti cooperativi italiani ed europei in qualità di membri del comitato scientifico e unità operativa;
- attività brevettuale;
- attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di formazione biotecnologica;
- attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali;
- valutazione, in qualità di esperto, dei profili scientifici e accademici per l'arruolamento e l'inquadramento del personale di ricerca e d'insegnamento in ambito nazionale e internazionale.

**Reparto Farmacologia biochimica e unità di coordinamento dell'attività di consulenza tecnico-scientifica***Missione:*

- studiare e valutare la sicurezza dei farmaci;
- contribuire alla diffusione di conoscenze sull'uso corretto dei prodotti medicinali;
- coordinare l'attività di consulenza scientifica del Dipartimento.

*Attività di ricerca:*

- studio di meccanismi di tossicità in modelli sperimentali non clinici *in vitro* e *in vivo*, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica, sul sistema nervoso colinergico e sul sistema immunitario;
- studio di nuovi modelli sperimentali per implementare la predittività del rischio immunotossicologico durante le diverse fasi di sviluppo di un farmaco e del suo processo di valutazione.

*Attività istituzionali e di controllo:*

- controllo e valutazione ispettiva sulla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci, in ambito nazionale e internazionale;
- produzione e coordinamento dei pareri su: le sperimentazioni cliniche con farmaci a uso umano che non rientrano nel DPR 21 settembre 1994 n. 754 (pubblicato nella G.U. 19

gennaio 1995, n. 15); l'immissione in commercio di farmaci per uso umano presso il Committee for Proprietary Medical Products ed EMEA secondo le procedure europee e nazionali; i farmaci per la Commissione Permanente della Farmacopea Ufficiale. Le linee guida nazionali ed europee su farmaci. Le prescrizioni di farmaci a carico dell'SSN; l'efficacia dei farmaci dopo la loro registrazione; le reazioni avverse da farmaci dopo la loro registrazione; le autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale; le valutazioni tossicologiche su prodotti fitosanitari;

- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: SWP (Safety Working Party), gruppo tecnico sulla sicurezza preclinica dei farmaci dell'EMEA; OECD (Organization for Economic Co-Operation and Development): Test Guideline Program for Systemic Acute, Short and Long term toxicity.
- creazione di un sistema informatizzato per la gestione dell'attività regolatoria del Dipartimento.

## **Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento**

### *Missione:*

- studiare i meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione delle cellule epiteliali, muscolari e del sistema immune;
- studiare le capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di differenziamento, degenerazione cellulare, stress ossidativo e apoptosi.

### *Attività di ricerca:*

- patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento;
- studio dei fattori cellulari di longevità;
- stress ossidativo e agenti antiossidanti;
- apoptosi;
- citofarmacologia;
- farmacologia del differenziamento cellulare.

### *Attività istituzionale e di controllo:*

- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali;
- partecipazione al Gruppo di lavoro per la valutazione del rischio delle sostanze chimiche esistenti;
- partecipazione alla Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD).

## **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 all'ischemia cerebrale;

- ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, dopaminergico e adenosinergico nella funzionalità striatale 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:*

- parere sull'autorizzazione alla sperimentazione animale;
- parere sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute e per l'EMA;
- valutazione di dossier regolativi relativamente a sicurezza ed efficacia dei farmaci;
- assicurazione di qualità;
- partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza della CUF;
- partecipazione al "Pharmacovigilance Working Party" dell'EMA;
- attività ispettiva per GLP e GMP.

## **Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus**

*Missione:*

- effettuare la valutazione clinica di farmaci e strategie terapeutiche in studi clinici, di coorte e in progetti di farmacovigilanza, farmacoeconomia e di valutazione della qualità della vita;
- valutare gli aspetti biologici e la rilevanza clinica della resistenza agli antivirali;
- studiare le interazioni fra virus, trattamento e sistema immunitario e valutare gli approcci di terapia immunologica;
- definire nuove strategie di monitoraggio terapeutico e nuovi marcatori di risposta al trattamento;
- effettuare la valutazione preclinica di nuove sostanze farmacologiche;
- studiare gli aspetti patogenetici, i nuovi bersagli e i modelli animali di interesse terapeutico nelle malattie da virus;
- implementare le strategie di trattamento nei paesi a risorse limitate.

*Attività di ricerca:*

- valutazione di farmaci e strategie terapeutiche nelle malattie virali: studi *in vitro* e modelli preclinici; definizione di efficacia e sicurezza in studi clinici controllati e di coorte nel nord e nel sud del mondo;
- definizione di linee-guida di terapia antivirale;
- partecipazione a commissioni nazionali (Ministero della Salute) e Internazionali (Comunità Europea, WHO).

## **Reparto Farmacologia molecolare e cellulare**

*Missione:*

- Decifrare la base molecolare, cellulare e fisiopatologica di processi di trasduzione dei segnali biologici che hanno rilevanza in terapia clinica e nello sviluppo di nuovi farmaci.

*Attività di ricerca:*

- sintesi e risoluzione strutturale di nuove molecole bioattive nella farmacologia del dolore, delle neoplasie e della disfunzione miocardica;

- analisi dell'efficacia dei farmaci delucidando le perturbazioni conformazionali del recettore indotte da agonisti, antagonisti e agonisti inversi;
- studi sul ruolo dell'architettura sopramolecolare della membrana plasmatica nel convogliare o smorzare segnali cellulari per individuare nuovi bersagli di effetto farmacologico.

*Attività specifiche:*

- sintesi di molecole non peptidiche attive sul recettore della nociceptina;
- ruolo dei microdomini di membrana nel signalling della cellula normale e trasformata;
- attività costitutiva dei recettori associati a G proteine e meccanismo d'azione degli agonisti inversi;
- ruolo del signalling adrenergico nella genesi della ipertrofia compensatoria e patologica;
- sintesi di nuovi inibitori delle tirosinchinasi e loro efficacia nel controllo della progressione tumorale;
- oligomerizzazione dei recettori di membrana e amplificazione della risposta farmacologica;
- ruolo delle caveoline nell'import ed export dei lipidi cellulari e nei meccanismi che regolano l'omeostasi delle membrane cellulari.

*Attività istituzionali e di controllo:*

- accertamento della qualità, efficacia e sicurezza dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
- valutazione dei dossier di specialità medicinali da autorizzare con procedura europea di mutuo riconoscimento;
- consulenza sui problemi riguardanti la sintesi organica e la verifica strutturale di composti organici.

## **Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna**

*Missione:*

- garantire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci di uso pediatrico;
- proporre linee guida per la terapia di malattie del bambino;
- fetal and developmental programming e rischio emergente per patologie dell'adulto;
- farmaci orfani;
- farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento.

*Attività di ricerca:*

- Fisiologia, patologia e prevenzione farmacologica degli effetti indotti dallo stress neonatale;
- farmacologia perinatale e dello sviluppo;
- modelli di farmacocinetica;
- regolazione della funzionalità vascolare periferica;
- autacoidi e reattività cardiopolmonare;
- invecchiamento cerebrale;
- fisiopatologia e tossicologia della riproduzione;
- neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica;
- *imaging* funzionale.

*Attività istituzionali e di controllo:*

- analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia;

- linee guida per registrazioni multi stato;
- assessment reports - comma C;
- autorizzazioni per la sperimentazione animale;
- controlli di farmaci in qualità;
- studio di effetti avversi di farmaci;
- partecipazione a comitati di bioetica;
- partecipazione a gruppi di studio su: cancerogenesi (NATO); rumore ambientale (UE); neuropsicofarmacologia (CBG/MEB); inquinamenti da farmaci negli alimenti (ISS, Ministero della Salute); inquinamenti da alghe tossiche (ISS, Regione Sardegna); inquinamenti da metalli pesanti (ISS, Regione Sardegna).

### **Reparto Farmacologia pre-clinica**

#### *Missione:*

- validare i modelli sperimentali per la definizione del potenziale effetto in clinica dei farmaci attivi su patologie di organi vitali quali cuore e cervello;
- identificare nuove strategie terapeutiche per il trattamento farmacologico della farmacodipendenza e dello scompenso cardiaco;
- studiare i meccanismi alla base della tolleranza e della dipendenza dei farmaci psicotropi;
- mettere a punto strategie terapeutiche sperimentali delle patologie cardiovascolari attraverso la costruzione e lo studio di ceppi di topi geneticamente modificati.

#### *Attività di ricerca:*

- studio dei determinanti biochimici della “vulnerabilità” alla dipendenza di farmaci da abuso e della tolleranza agli effetti di farmaci ansiolitici, anticonvulsivanti e ipnotici;
- espressione genomica comparativa nelle diverse fasi dello scompenso cardiaco sperimentale nel topo;
- effetto della mobilitazione di cellule staminali indotta da G-CSF sul rimodellamento e sulla funzione ventricolare del topo infartuato;
- partecipazione a studi clinici con farmaci cardiovascolari e psicotropi.

#### *Attività istituzionali e di controllo:*

- Commissione dell’Istituto per l’ammissibilità dei nuovi farmaci alla sperimentazione clinica di fase I;
- pareri per l’ammissibilità dei nuovi farmaci sperimentazione clinica di fase I;
- pareri sull’autorizzazione alla sperimentazione animale;
- pareri su efficacia e tollerabilità dei farmaci;
- consulenza interna ed esterna sulle procedure e sulle documentazioni di efficacia e tollerabilità riguardanti l’autorizzazione alla sperimentazione clinica.

### **Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali**

#### *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 controllo della qualità dei farmaci;

- costituire il riferimento e il supporto logistico per le attività di Farmacopea, nazionali e internazionali.

*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 chinali;

*Attività istituzionali e di controllo:*

- attività di segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana: punto nazionale di riferimento per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana;
- elaborazione di monografie connessa all'attività del Gruppo di Esperti 10A della Farmacopea Europea;
- partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell'ambito dell'EDQM;
- coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse;
- 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: Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana; gruppi di lavoro della Farmacopea Ufficiale Italiana; Commissione di Farmacopea Europea. Segretariati delle Farmacopee Nazionali. Gruppo 10A della Farmacopea Europea. Attività ispettiva GMP.

## **Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali. Sicurezza dei prodotti cosmetici**

*Missione:*

- effettuare l'analisi sanitaria dei prodotti cosmetici;
- ottenere, attraverso l'isolamento e l'identificazione strutturale dei metaboliti secondari da piante usate nelle medicine tradizionali, sostanze naturali come modelli molecolari per lo sviluppo di nuovi farmaci o nuovi rimedi terapeutici e al contempo trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il "tradizionale uso medicinale".

*Attività di ricerca:*

- identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante della Medicina Tradizionale afro-americana;
- determinazione di costituenti attivi in droghe vegetali dello stesso genere ma di specie diversa da quelle indicate in Farmacopea;
- sviluppo di modelli *in vitro* per l'analisi morfologico-ultrastrutturale degli effetti di sostanze naturali con possibile attività farmacologia;
- valutazione di sicurezza dei preparati erboristici;

- sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici.

*Attività istituzionali e di controllo:*

- analisi di revisione dei prodotti cosmetici;
- attività di controllo istituzionale dei farmaci;
- valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali, utilizzati nella “medicina alternativa”;
- attività di consulenza richieste dall’Autorità Giudiziaria in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali;
- pareri connessi con le procedure di registrazione centralizzata e di Mutuo Riconoscimento in ambito UE;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: Méthodes d’analyse des produits cosmétiques U.E. Bruxelles; Comité de rédaction des méthodes d’analyse U.E. Bruxelles; Commissione permanente per le prescrizioni sui recipienti per gas compressi, liquefatti e disciolti presso il Ministero delle Infrastrutture e Trasporti;
- attività ispettiva GMP;
- assicurazione della qualità per il Dipartimento del Farmaco;
- svolgimento delle attività di coordinamento nella Commissione relativa alle ispezioni GLP per il DL.vo 120.

## **Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica**

*Missione:*

- sviluppare attività di valutazione, controllo e ricerca sulla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano;
- partecipare al programma annuale di farmacovigilanza.

*Attività di ricerca:*

- valutazione della qualità dei farmaci di sintesi chimica;
- individuazione di strategie analitiche per combattere la contraffazione dei medicinali;
- studio degli effetti dello stress ossidativo sulla struttura di farmaci peptidici e antinfiammatori impiegati nelle patologie geriatriche;
- studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato;
- studio con tecniche spettroscopiche e computazionali dei determinanti molecolari dell’attività biologica di farmaci antinfiammatori non steroidei.

*Attività istituzionali e di controllo:*

- coordinamento delle attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano;
- elaborazione di monografie connessa alla partecipazione ai lavori del Gruppo di Esperti 10B della Farmacopea Europea;
- 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 difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse;
- coordinamento delle attività connesse alla registrazione dei presidi medico-chirurgici (disinfettanti) e valutazione della parte chimica dei dossier;

- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: OMCL network; Gruppo 10/B della Farmacopea Europea (Chimica organica - prodotti di sintesi); Commissione Consultiva per l'Accertamento dei Requisiti Tecnici del Farmaco Veterinario; Commissione Nazionale di Coordinamento degli Uffici in relazione alle attività di cui all'art. 7 del DL.vo 27 gennaio 1992 n. 120 (pubblicato nella G.U. 18 febbraio 1992 n. 40, S.O.).

## **Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale**

### *Missione:*

- sviluppare, in collaborazione con gli altri dipartimenti e centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali e internazionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica;
- creare e sviluppare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali fornire servizi di supporto e di coordinamento.

### *Attività di ricerca:*

- progettazione di studi clinici multicentrici di importanza strategica;
- gestione delle fasi preliminari della ricerca;
- coordinamento delle attività di monitoraggio;
- gestione degli adempimenti relativi alla farmacovigilanza;
- gestione del flusso dei dati e supporto per il data entry;
- supporto per l'esecuzione di analisi intermedie e finali sui dati.

### *Attività istituzionali e di controllo:*

- gestione delle procedure relative al *Quality Control e Quality Assurance* degli studi clinici;
- sviluppo di progetti nazionali di formazione agli operatori coinvolti nelle sperimentazioni cliniche dei farmaci;
- supporto per l'applicazione degli standard internazionali per la sperimentazione clinica.