

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare svolge attività di ricerca nel campo dei tumori, delle malattie del sangue e delle cellule staminali, come anche in alcune aree delle neuroscienze, della genetica e della medicina cardiovascolare. La ricerca che viene svolta all'interno del Dipartimento è mirata a capire i meccanismi che controllano la crescita e la maturazione delle cellule in condizioni normali e nel corso di malattie. Durante queste ricerche una speciale attenzione è rivolta allo sviluppo di nuove terapie, che sono particolarmente importanti nel caso delle malattie ematologiche e oncologiche a causa della loro diffusione e dell'elevato impatto socio-sanitario.

Nel Dipartimento medici e biologi lavorano fianco a fianco per comprendere i processi che portano le cellule staminali a formare cellule mature specializzate, come quelle che formano il sangue, i muscoli e il sistema nervoso. Infatti la comprensione di questi processi potrà portare in futuro ad utilizzare le cellule staminali per riparare i tessuti danneggiati o per sostituire organi colpiti da malattie.

Nel campo delle cellule staminali una particolare area di ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, che sono state recentemente indicate come responsabili dello sviluppo dei tumori e della resistenza alle terapie antineoplastiche. Altri progetti di ricerca all'interno del Dipartimento sono dedicati allo studio di malattie genetiche quali le talassemie e le malattie lisosomiali, dell'arteriosclerosi e delle nefropatie.

Un importante settore di ricerca è costituito dalla genomica e dai microRNA, piccoli geni non codificanti che inibiscono la sintesi di specifiche proteine e che sono alla base di numerosissimi processi fisiologici e patologici.

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- ed extramurali: in particolare, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Oncoproteomica e sui microRNA.

Infine, il Dipartimento partecipa ad una serie di valutazioni di enorme importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo la sorveglianza delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione, il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico e le verifiche di qualità su sangue ed emoderivati.

In futuro i ricercatori del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare continueranno a impegnarsi per approfondire e comprendere questi e altri argomenti, con la speranza di sviluppare terapie efficaci per un numero sempre maggiore di patologie.

Resoconto attività 2008

L'attività svolta nel 2008 dal Dipartimento è stata dettagliata all'interno dei singoli Reparti.

Descrizione dei Reparti

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

L'attività di ricerca del Reparto è indirizzata alla diagnostica e fisiopatologia delle anemie emolitiche ereditarie legate a difetti intrinseci dei globuli rossi. In particolare ha riguardato:

- lo studio dei fattori genetici, molecolari e biochimici che sono alla base di: deficit di G6PD, deficit di piruvato chinasi, sferocitosi ereditarie ed ellissocitosi ereditaria;
- lo studio dei profili coagulativo, ossido-riduttivo ed emoreologico nell'anemia falciforme per valutare i fattori di rischio che predispongono alle crisi vaso-occlusive;
- lo studio dei parametri emoreologici di viscosità, deformabilità e aggregazione eritrocitaria in correlazione con le modificazioni morfologiche in emazie affette da difetti congeniti.

L'attività istituzionale del Reparto riguarda il Controllo di Stato dei medicinali emoderivati albumina, fattori della coagulazione, inibitori plasmatici e plasma inattivato prima dell'immissione in commercio (Decreto 31 marzo 2008) con il rilascio di un certificato valido in tutti i Paesi membri dell'UE nell'ambito dello *European Network of Official Medicines Control Laboratories* (OMCLs).

Il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, in qualità di Laboratorio Ufficiale di Controllo dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratory*, OMCL) italiano per gli emoderivati, nel 2008 è stato certificato dallo *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM) per la conformità alla norma UNI CEI EN ISO IEC 17025 per le attività di *Batch Release* degli emoderivati. Nell'ambito del network europeo partecipa all'attività di certificazione di standard e preparazioni di riferimento internazionali in qualità di Laboratorio di Riferimento. Nell'ambito dell'attività istituzionale il Reparto svolge inoltre indagini specialistiche che riguardano le anemie ereditarie incluse fra le Malattie Rare (DM 18/05/2001 n. 279), su richiesta di Centri ospedalieri afferenti all'SSN, tra cui sono compresi Centri di Riferimento e Presidi della Rete Regionale delle Malattie Rare.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

Nel corso del 2008, il Reparto Biotecnologie Ematologiche e Oncologiche ha concentrato la propria attività in tre settori principali: i) lo studio delle cellule staminali tumorali, ii) lo studio del ruolo dei microRNA nella tumorigenesi e iii) lo sviluppo di terapie innovative per malattie del sistema ematopoietico.

Nel campo delle cellule staminali tumorali, il Reparto ha portato a termine l'identificazione di cellule staminali di tumore del polmone (Eramo *et al.* Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ* 2008) e ha approfondito la caratterizzazione di queste cellule studiando l'espressione di marcatori intracellulari correlati alla staminalità e all'autorinnovamento cellulare. Su cellule staminali di tumore polmonare, di colon e di glioblastoma sono stati intrapresi screening ad alta processività con farmaci innovativi quali inibitori di protein chinasi e di specifici *pathway* responsabili della sopravvivenza cellulare. Tali studi sono stati abbinati ad analisi di fosfoproteomica in modo da individuare con precisione gli effetti delle terapie innovative sulle vie di trasduzione del segnale nelle cellule staminali tumorali. In parallelo sono stati effettuati studi mirati con inibitori di proteine coinvolte nel ciclo cellulare (inibitori di Polo-like chinasi, inibitori dei *checkpoint* cellulari) che hanno mostrato un'elevata attività citotossica di tali farmaci sulle cellule staminali tumorali, sia da soli che in combinazione con farmaci chemioterapici. Sulle cellule staminali di

glioblastoma è stato eseguito un importante studio prospettico che ha dimostrato la correlazione fra la presenza e lo stato proliferativo di cellule staminali CD133-*positive* e la prognosi dei pazienti (Ricci-Vitiani *et al.* Cancer stem cell analysis and clinical outcome in patients with glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2008). Inoltre è stata dimostrata un'inaspettata capacità delle cellule staminali di glioblastoma di produrre cellule sia neurali che mesenchimali, indicando la possibilità di impiegare terapie differenziative per questo tipo di tumore (Ricci-Vitiani *et al.* Mesenchymal differentiation of glioblastoma stem cells. *Cell Death Differ* 2008). Studi addizionali di caratterizzazione molecolare sono stati condotti su cellule staminali di tumori gastrointestinali, di tumori dell'ovaio e di leiomiomasarcoma.

Nel settore dei microRNA il Reparto ha fornito un importante contributo alla comprensione dei meccanismi alla base del tumore alla prostata, dimostrando che i microRNA-15 e 16 sono sottoespressi in questo tipo di tumore e che la loro espressione forzata inibisce la crescita e l'invasività tumorale (Bonci *et al.* The miR-15a/miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities. *Nat Med* 2008). Studi di espressione di microRNA (*microRNA array*) sono stati condotti su cellule staminali di tumore del colon, del polmone e di glioblastoma, indicando caratteristici pattern di espressione di microRNA nei diversi tipi tumorali che potrebbero fornire indicazioni per nuove terapie.

Nell'area ematologica, il Reparto ha prodotto risultati innovativi sulla sensibilità ai farmaci di cellule ematopoietiche normali e leucemiche (Bonci *et al.* Blocking the APRIL circuit enhances acute myeloid leukemia cell chemosensitivity. *Haematologica* 2008). Inoltre è stata dimostrata un'espressione anomala delle proteine antiapoptotiche Bcl-2 e Bcl-XL nella sindrome mieloproliferativa Policitemia Vera e la possibilità di inibire le cellule preneoplastiche attraverso l'uso del farmaco innovativo ABT-737, che agisce specificamente inibendo tali proteine (Zeuner *et al.* Activity of the BH3 mimetic ABT-737 on polycythemia vera erythroid precursor cells. *Blood* 2009). Tali studi hanno contribuito alla comprensione della patogenesi della Policitemia Vera e hanno aperto la strada per la sperimentazione clinica dell'ABT-737 che è attualmente in corso di pianificazione.

Reparto Cellule staminali ed endotelio

L'attività di ricerca è stata focalizzata sulle cellule stromali mesenchimali. Abbiamo recentemente isolato e caratterizzato gli osteoprogenitori o periciti CD146+ da midollo osseo di donatori normali. Le cellule CD146+ rappresentano la frazione multipotente delle cellule stromali mesenchimali, dato che una singola cellula CD146+ è capace di generare *in vivo* osso e nicchia ematopoietica quando trapiantata nel topo. Sulla base delle caratteristiche fenotipiche e funzionali di queste cellule, inizialmente isolate da midollo osseo, siamo stati successivamente in grado di riconoscerle e isolarle da un campione di polpa dentaria, tre tonsille, tre fegati fetali e quattro colon normali. Le cellule stromali mesenchimali vengono attualmente utilizzate in studi clinici sperimentali di fase II e fase III sulla base delle loro caratteristiche immunomodulatorie (*Graft versus Host Disease* – GVHD, *Crohn's disease*, *type I diabetes*, *multiple sclerosis/septic shock*), antiapoptotiche e rigenerative (*heart infarction*, *chemo/radioprotection*) e differenziative (*tendon*, *meniscus*, *cartilage and bone regeneration*). Riteniamo che l'utilizzo in clinica di queste cellule, nonostante i promettenti risultati e la assenza di tossicità acuta riportati ad oggi, sia prematura in assenza di una precisa comprensione meccanicistica e funzionale delle stesse. In particolare siamo interessati allo studio della funzione immunomodulatoria da esse esercitata e in particolare al loro ruolo nella patogenesi delle malattie croniche intestinali (*Inflammatory Bowel Disease*, IBD) come la malattia di Crohn, in rapido aumento nei Paesi altamente civilizzati. La nostra interpretazione sull'effetto positivo esercitato dal loro utilizzo sistemico nella malattia di Crohn è che esse vadano incontro ad esaurimento numerico o funzionale e

risultino quindi insufficienti a mantenere localmente adeguati livelli di tolleranza immunitaria. Siamo parallelamente interessati alla definizione della *microRNA signature* caratteristica delle cellule mesenchimali normali e patologiche. Infine, sulla base della solida esperienza ematologica che caratterizza il Reparto, vogliamo definire i meccanismi che sottendono la funzione di nicchia ematopoietica nelle cellule mesenchimali.

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

In un largo numero di campioni di sangue di cordone ombelicale di differenti età gestazionali (33-41 settimane) è stato dimostrato il ruolo chiave del complesso c-kit/miR 221-222 nella regolazione dello *switch* perinatale dell'emoglobina umana (HbF→HbA). Parallelamente, l'uso del kit-ligando (KL), da solo o in combinazione con il desametasone (Dex), ha permesso di ottenere, *in vitro*, una forte riattivazione della sintesi di HbF nei progenitori β -talassemici associata ad una notevole riduzione dell'apoptosi cellulare nonché dei fenomeni diseritropoietici tipici di questa emoglobinopatia. Inoltre, visto che la complicazione più grave nella β -talassemia è il progressivo sovraccarico di ferro negli organi, abbiamo iniziato lo studio dell'espressione di alcuni geni legati al metabolismo del ferro. Recentemente, infatti, è stato dimostrato che l'epcidina, legandosi alla ferroportina, regola l'immissione in circolo del ferro ed è, a sua volta, controllata da un'altra proteina, il GDF15, secreta attivamente dagli eritroblasti. Abbiamo quindi iniziato l'analisi dell'espressione della ferroportina e del GDF15 sia a livello di mRNA che di proteina durante il differenziamento eritroide *in vitro* di progenitori β -talassemici trattati o meno con il KL. I risultati preliminari ottenuti finora dimostrano chiaramente un ruolo del KL nella regolazione di entrambi i geni e, insieme ai dati sulla riattivazione dell'HbF, aprono la strada all'uso terapeutico del KL nel trattamento efficace della β -talassemia umana.

Lo studio delle basi cellulari e molecolari dell'ematopoiesi utilizzando progenitori purificati cresciuti in colture differenziative unilinea resta un altro degli obiettivi principali del Reparto.

Nell'ambito dello studio sulla megacariocitopoiesi, ulteriori indagini sono in corso per comprendere i meccanismi alla base della differenziazione megacariocitaria e in particolare della poliploidizzazione, in quanto collegata alla formazione di piastrine. Le piastrine, oltre a giocare un ruolo fondamentale nella emostasi e nella trombosi, sono coinvolte anche nel processo infiammatorio e immunitario, e rappresentano un link per spiegare la concomitanza di eventi trombotici e infiammatori nei disordini cardiovascolari. Sono attualmente in corso studi in collaborazione con la Sapienza Università di Roma per analizzare se l'attivazione di recettori immunitari, presenti sulla membrana megacariocitaria e piastrinica, influenza la funzionalità piastrinica e, parallelamente, per approfondire i meccanismi alla base della resistenza all'attività antipiastrinica dell'aspirina in alcuni pazienti con disordini cardiovascolari.

Il ruolo di alcuni microRNA (miR) nella regolazione di specifici geni target coinvolti nei processi differenziativi ematopoietici è stato e continuerà ad essere oggetto di studio. In particolare, è stato dimostrato che l'espressione forzata del miR-155 nei progenitori ematopoietici è in grado di modulare il processo differenziativo megacariocitario attraverso la regolazione post-trascrizionale dei geni target *Ets-1* e *Meis1*, indispensabili proprio nella megacariocitopoiesi. Stiamo ulteriormente analizzando il ruolo del fattore trascrizionale *Ets-1* nel differenziamento granulocitario, mediante studi di *over-espressione* e/o silenziamento dello stesso in linee cellulari.

Infine, sono proseguiti gli studi riguardanti lo sviluppo e il differenziamento di cellule staminali. In particolare, lo studio sulla capacità differenziativa delle cellule staminali neurali verso i *lineage* mesenchimali, precedentemente condotto *in vitro*, è ora in corso di studio su modelli animali. Nell'ambito, invece, di progetti riguardanti la caratterizzazione di cellule staminali tumorali umane, negli ultimi mesi abbiamo allestito una serie di modelli di metastasi

di cellule staminali di tumori di colon in topi immunodeficienti. Abbiamo ottenuto l'attecchimento di tumori sottocutanei, intraperitoneali, e intrasplenici con metastasi epatica, e stiamo attualmente confrontando le caratteristiche di attecchimento di cellule staminali isolate da pazienti diversi. Prevediamo inoltre nei prossimi mesi di estendere il numero di modelli disponibili.

Reperto Fisiopatologia delle malattie genetiche

L'attività di ricerca nel 2008 ha riguardato:

- *Studio di varianti di malattia di Gaucher causate da deficit di saposina C*
Recentemente nel Reparto sono stati identificati tre casi di malattia di Gaucher causati da mutazioni nel gene della saposina C (sap C), attivatore fisiologico dell'enzima glucosilceramidasi. Gli studi effettuati hanno fornito importanti informazioni sulle alterazioni dei meccanismi cellulari conseguenti a specifiche mutazioni della sap C. Queste e altre osservazioni in corso di acquisizione potranno essere utilizzate per la scelta di un giusto trattamento terapeutico.
- *Studio delle proprietà di preparazioni di glucosilceramidasi ricombinante, utilizzate nella terapia enzimatica sostitutiva della malattia di Gaucher*
Parte dell'attività di ricerca ha riguardato lo studio delle proprietà di due preparazioni enzimatiche per terapia enzimatica sostitutiva, del loro uptake in diversi tipi cellulari e della loro localizzazione all'interno delle cellule Gaucher.
- *Uso di nanoparticelle per migliorare la stabilità, il trasporto e la localizzazione dell'enzima glucosilceramidasi nella terapia enzimatica sostitutiva*
È stato avviato uno studio parallelo di incorporazione dell'enzima glucosilceramidasi in liposomi di varie dimensioni e composizione al fine di stabilizzarlo e indirizzarlo a specifici tessuti che l'enzima libero non può raggiungere. Infatti la glucosilceramidasi incapsulata in liposomi di appropriata composizione potrebbe avere la potenzialità di superare la barriera emato-encefalica raggiungendo anche il cervello.
- *Esosomi e tumorigenesi del melanoma: ruolo dell'acidità microambientale e della caveolina-1*
In collaborazione con il Dipartimento del Farmaco, è stato avviato un progetto di ricerca sul ruolo biologico e sui meccanismi molecolari della secrezione e internalizzazione cellulare di vescicole esosomiali in sistema tumorale (melanoma). Gli studi hanno dimostrato che l'internalizzazione degli esosomi avviene con un meccanismo di fusione e hanno evidenziato il ruolo dell'acidità del microambiente tumorale nel favorire la trasmissione degli esosomi. Quindi è stato attivato uno studio sul ruolo della caveolina-1 associata a vescicole esosomiali nel promuovere migrazione e invasività in linee di melanoma umano.
- *Ruolo della caveolina-1 nel differenziamento emopoietico*
Sono attivi studi sul ruolo della caveolina-1 nel differenziamento di progenitori emopoietici, in particolare del *lineage* megacariocitario. In tale *lineage*, unico in cui la caveolina-1 non è down-regolata, viene evidenziato un ruolo attivo della via del segnale PI3K-AKT-mTOR nel promuovere la poliploidia megacariocitaria.

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

Il Reparto svolge attività di studio e ricerca nel campo della malattia renale cronica e delle patologie ad essa correlate. L'Insufficienza Renale Cronica (IRC) è oggi un problema maggiore di sanità pubblica che comporta elevati costi sanitari e sociali, dovuti in parte all'insorgenza di patologie correlate alla malattia renale, prima tra tutte la malattia cardiovascolare. Per il paziente con IRC in stadio avanzato l'emodialisi cronica rappresenta un trattamento salvavita. L'attività del Reparto si è focalizzata sullo studio dei meccanismi patogenetici alla base della progressione delle malattie correlate nel paziente in emodialisi cronica. In particolare, si è studiato: i) lo stato di stress ossidativo e il suo ruolo nell'aumentato rischio cardiovascolare dimostrando l'esistenza di una correlazione significativa tra grado di ossidazione delle proteine plasmatiche e iperomocisteinemia, ii) l'effetto di differenti trattamenti emodialitici sul consumo di vitamina C, importante componente del sistema di difesa antiossidante particolarmente carente in questi pazienti, e iii) il grado di glicosilazione non-enzimatica delle proteine in pazienti non diabetici in emodialisi e dopo trapianto di rene. Un'altra linea di ricerca ha consentito di dimostrare che il dietilestilftalato, additivo di plastiche monouso utilizzate negli apparati per emodialisi, può esercitare *in vitro* un'azione pro-infiammatoria stimolando l'aumento dei livelli di calcio intracellulare, la produzione di specie reattive dell'ossigeno e la chemiotassi di leucociti polimorfonucleati isolati da sangue umano. Le attività descritte vengono svolte in collaborazione con Centri di Nefrologia e Dialisi dell'SSN, Dipartimenti universitari di ricerca clinica e biomedica e imprese del settore.

Reparto Lipidi ed arteriosclerosi

Sono continuati gli studi mirati ad analizzare gli effetti delle radiazioni ionizzanti a diverse dosi e farmaci antitumorali per esaminare i meccanismi alla base della risposta delle cellule tumorali ai trattamenti antineoplastici. A tale scopo sono state utilizzate colture cellulari *in vitro* di tipo convenzionale (linee cellulari tumorali cresciute in *monolayer* e in sospensione) e sistemi tumorali multicellulari tridimensionali (sferoidi) di differente istotipo. In particolare, è stata studiata la capacità di tali trattamenti di indurre morte cellulare per apoptosi, necrosi o catastrofe mitotica. Mediante tecniche di metabolomica, utilizzando la Risonanza Magnetica Nucleare protonica ad alta risoluzione ($^1\text{H-NMR}$), sono stati identificati marker strutturali, funzionali e metabolici lipidici e non, correlati con i diversi tipi di morte cellulare. È stato inoltre effettuato lo studio degli effetti indotti dall'ipossia nell'adesione e nello *spreading* in sferoidi tumorali in seguito a trattamento con radiazioni ionizzanti.

Reparto Metodologie trasfusionali

L'attività di ricerca nel 2008 ha riguardato:

- *Trapianto di cellule staminali e progenitori megacariocitopoietici*

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è una procedura oggi largamente impiegata in pazienti con neoplasie ematologiche e non e l'utilizzo del sangue di cordone rappresenta un modello consolidato in alternativa al trapianto di midollo osseo. L'attività di ricerca in questo settore è svolta in collaborazione con il Dipartimento di Biopatologia e Diagnostica per Immagini dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata". L'obiettivo principale della ricerca è stato limitare il ritardo nel recupero della componente piastrinica che generalmente si presenta dopo trapianto di cordone ombelicale.

Sono stati condotti studi *in vivo*: cellule CD34⁺ purificate da sangue cordonale, amplificate in senso megacariocitario (CD34⁺/CD61⁺) con trombopoietina, sono state trapiantate in topi NOD/SCID. I topi utilizzati sono stati stabulati presso lo Stabulario dell'ISS.

È stata evidenziata una correlazione tra il numero di cellule CD34⁺/CD61⁺ trapiantate e il numero di piastrine presenti nel sangue periferico di topo già al 14° giorno post-trapianto. Il trattamento delle cellule CD34⁺ con l'acido valproico (VPA), noto anticonvulsivante che agisce sul differenziamento cellulare, in presenza di trombopoietina ha determinato un ritardo nella maturazione cellulare e un'amplificazione della componente CD34⁺/CD61⁺. È stata valutata, con esperimenti in topi NOD/SCID, la capacità di queste cellule trapiantate di aumentare il recupero della componente piastrinica nel sangue di topo. Il numero di colonie megacariocitarie BFU- e CFU- MK ottenute nel midollo di topo dopo 4-8 settimane è risultato moderatamente aumentato rispetto al controllo. Una risposta più efficace si è avuta utilizzando altri fattori di crescita (KL, IL-3 e Flt-3) insieme alla trombopoietina. Il ripristino della componente megacariocitaria nel midollo di topo è risultato anche dalle analisi citofluorimetriche, utilizzando i marcatori specifici della componente MK, precoci e tardivi (CD61 e CD42b, rispettivamente). Le piastrine umane nel sangue periferico del topo risultavano in numero considerato sufficiente per l'emostasi, già nella seconda settimana dopo il trapianto.

La staminalità delle cellule trapiantate è stata dimostrata con esperimenti di trapianto secondario.

Sono stati condotti studi *in vitro*: utilizzando sistemi per individuare geni differenzialmente espressi, sono stati identificati alcuni geni trascritti in modo differente tra i megacariociti poliploidi derivati da sangue periferico e i megacariociti diploidi originati da cellule di cordone. Poiché la ploidia delle cellule megacariocitarie correla direttamente con il numero di piastrine rilasciate, il possibile ruolo nella trombopoiesi dei geni identificati è in corso di studio.

— *Valutazione esterna di qualità dei test diagnostici per la determinazione degli anticorpi anti-Treponema pallidum*

La WHO ha stimato un incremento di circa 12 milioni di nuovi casi di sifilide nel mondo ogni anno, dimostrando che questa patologia è un problema sanitario emergente del nuovo millennio. Dai dati raccolti negli anni 1999-2006 dal Reparto di Metodologie Trasfusionali, attraverso l'attività di sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione, è stato osservato un progressivo aumento dei donatori positivi ai test per la sierodiagnosi della lue. Anche se la trasmissione per via trasfusionale è rara, la positività dei test sierologici individua nel donatore di sangue un comportamento sessuale a rischio. Pertanto, risulta importante definire un corretto iter diagnostico per la rilevazione sierologica degli anticorpi anti-*Treponema pallidum*. In Italia, pur essendo obbligatorio nei donatori di sangue lo screening per la lue, non esistono linee-guida ufficiali e pertanto ogni Struttura Trasfusionale (ST) è libera di adottare la metodica ritenuta migliore. La numerosità ed eterogeneità dei test diagnostici impiegati nelle ST italiane ha suggerito l'avvio di un programma di valutazione esterna di qualità dei test di screening presso le ST, con l'obiettivo di verificarne i livelli di performance che costituiscono informazioni molto utili per le ST nell'implementare misure correttive e di miglioramento.

Lo studio è stato promosso dal Reparto di Metodologie Trasfusionali ed è stato svolto in collaborazione con la S.C. Patologia Clinica e Microbiologia dell'Istituto Dermatologico San Gallicano di Roma (ISG).

La nostra indicazione per lo screening dei donatori presso le ST è che un test da solo non è sufficiente: tutti i campioni dovrebbero essere analizzati con due test treponemici – dosaggio Ig totali specifiche e TPHA o TPA. Nei casi dubbi o, comunque, per avere un quadro corretto dello stato della infezione treponemica è comunque necessario eseguire il dosaggio delle IgG e delle IgM specifiche e dell'RPR.

– *Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite*

Un altro aspetto dell'attività del Reparto ha riguardato la messa a punto del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite.

Le informazioni sulla prevalenza delle coagulopatie congenite, sulle complicanze e sui fabbisogni e consumi di farmaci emoderivati e ricombinanti, nelle diverse Regioni italiane e sul territorio nazionale, sono molto importanti nella pianificazione e programmazione sanitaria di queste patologie, che rientrano tra le malattie rare e il cui trattamento richiede elevata specializzazione sanitaria e si associa ad elevata complessità assistenziale e consumo di risorse.

Tale attività ha coinvolto i 51 Centri Emofilia distribuiti sul territorio nazionale e l'Associazione dei pazienti (FEDEMO).

Il Registro delle Coagulopatie Congenite, realizzato attraverso l'esperienza delle diverse componenti interessate (istituzioni, sanitari, pazienti e loro associazioni), potrebbe rappresentare un modello per la sorveglianza e la gestione delle informazioni nelle altre malattie rare.

Reparto Oncologia medica

Nell'area oncologica medica si rileva la necessità di promuovere lo sviluppo di nuove terapie mirate, sia nel quadro degli attuali trattamenti chemioterapici, sia per 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, sono continuati gli studi relativi alla 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 trial multicentrici, il Reparto ha svolto e continuerà a svolgere 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, *Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF) nelle leucemie acute, con particolare enfasi rivolta allo studio di un possibile *cross-talk* fra i recettori del VEGF e i recettori dell'IL-3 e del GM-CSF. Inoltre, in base alle risultanze degli studi di *microarray* oncologici e degli studi di oncoproteomica, verranno sviluppate le terapie anti-neoplastiche 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*. In parallelo vengono studiati nel Reparto alcuni farmaci anti-tumoral di recente identificazione (quali ad es., triterpeni sintetici, inibitori del proteosoma, inibitori del CXCR4) al fine di identificare neoplasie sensibili a questi farmaci e di definirne il meccanismo d'azione. Il Reparto è inoltre implicato nello studio del ruolo svolto da alcuni microRNA nel controllo del differenziamento emopoietico, con la definizione di *loop* regolativi, in particolare quelli che coinvolgono CXCR4, che hanno anche potenziale rilevanza fisiopatologica. Questi studi vengono estesi anche all'analisi delle possibili implicazioni di questi microRNA in vari tipi di processi tumorali, quali ad esempio le leucemie, il carcinoma della prostata, il cancro dell'ovaio e della mammella. Infine, altri studi hanno

documentato che il recettore 2 della transferrina (TfR2) è un neoantigene tumorale, frequentemente e altamente espresso in alcuni tumori (gliomi maligni e carcinomi del colon) e potrebbe, quindi, rappresentare un importante bersaglio terapeutico.

Reparto Oncologia molecolare

I progetti sviluppati nell'ambito del nostro Reparto hanno come obiettivo principale l'analisi dei meccanismi molecolari coinvolti nel processo di oncogenesi. La sperimentazione viene effettuata utilizzando diversi modelli tumorali *in vitro* e *in vivo*, indispensabili per un auspicabile trasferimento in clinica.

La nostra attenzione è rivolta principalmente verso una famiglia di piccoli RNA non codificanti, i microRNA. Nel melanoma, abbiamo già dimostrato il ruolo tumorigenico dei miR-221 e -222, in grado di regolare il processo di proliferazione e differenziamento cellulare. Attualmente sono in corso studi sulla regolazione trascrizionale dei miR-221 e -222 e sui *pathway* coinvolti nella progressione del tumore e controllati da questi e altri microRNA. Un secondo studio, nello stesso modello tumorale, analizza il ruolo degli esosomi (microvescicole rilasciate nell'ambiente extracellulare) nella progressione del melanoma e la capacità di queste vescicole nel trasferire molecole (RNA, microRNA e proteine) e "informazioni" da una cellula all'altra. Alcuni di questi aspetti verranno valutati anche su cellule staminali isolate da melanoma.

Un altro progetto nello studio dei microRNA è volto ad analizzare il ruolo svolto dal miR-10b e dei geni HOX nel differenziamento neurale. Sono già stati effettuati studi di espressione genica e funzionale nella linea umana di teratocarcinoma NT2/D1 (che differenzia in direzione neurale dopo trattamento con acido retinoico). Attualmente sono in corso le analisi dei profili di espressione in sistemi tumorali diversi, nella progressione tumorale neurale (glioblastomi, Glioblastoma multiforme – GBM) ed ematopoietica (leucemie, *Acute Myeloid Leukemia* – AML) anche dopo overespressione genica di miR-10b, HOXD4 e HOXB3.

Dopo aver analizzato il ruolo cardiaco-specifico dei miR-133 e -1 in tessuti umani e murini, è attualmente in corso un progetto sul miR-145, anch'esso apparentemente coinvolto nella regolazione dell'ipertrofia cardiaca. Esperimenti adeguati dovranno confermare se la riespressione del miR-145 sia effettivamente in grado di ripristinare una normale funzionalità cardiaca.

Infine è in corso la caratterizzazione del programma genico responsabile della proliferazione e del differenziamento di cellule staminali embrionali (cES) murine allo scopo di comprendere i meccanismi molecolari che controllano il ciclo cellulare mitotico di cellule con caratteristiche tumorigeniche. In particolare è stato analizzato il ruolo, l'attività e la regolazione trascrizionale della ciclina E1.

Nel loro insieme questi studi possono fornire una base per la comprensione dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi, per l'identificazione di nuovi marker diagnostici o bersagli terapeutici, particolarmente importanti nel caso di malattie ad elevato impatto socio-sanitario.

DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) dell'ISS è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso dei medicinali e delle terapie disponibili e sulla ricerca su nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo.

Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il FARM realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie. 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 del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il FARM esegue la valutazione dei dossier registrativi per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMEA, Londra). Altri esperti del Dipartimento partecipano a diversi gruppi di lavoro tecnici dell'EMA e precisamente al *Pharmacovigilance Working Party*, l'*Efficacy Working Party*, il *Safety Working Party*. Il FARM è responsabile del monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione, ed è attivo nel settore della farmacovigilanza attiva su farmaci e terapie di particolare rilievo di sanità pubblica.

Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM – in collaborazione con istituzioni pubbliche nazionali e internazionali – sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (OMCL-EDQM). La farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (GLP) e di fabbricazione (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, Alcool 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.

Infine, il FARM è impegnato in una intensa attività di formazione degli operatori sanitari, 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 farmacoeconomia.

Con l'attività dei propri esperti partecipa 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 (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 del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Questa 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, Aziende sanitarie 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 e sulla qualità della vita.

Resoconto attività 2008

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, il FARM, di concerto con i Direttori di Reparto e con tutto il personale, nel 2008 ha investito risorse e capacità nelle attività descritte nella sezione che riguarda i singoli Reparti. Si riportano di seguito, i singoli progetti finanziati con la dotazione di ricerca corrente del Dipartimento:

- L'infezione da HIV nel paziente >50 anni: una patologia emergente. Definizione delle caratteristiche della popolazione e valutazioni cliniche, immunologiche e di farmacocinetica volte a migliorare la gestione clinica di questi pazienti.
- Impatto della prevenzione primaria con statine o aspirina in una coorte retrospettiva di pazienti con infarto miocardico acuto con o senza soprasslivellamento st.
- Studio di fase II/*proof of concept* sequenziale dose-risposta per valutare l'efficacia e la tossicità di abacavir in associazione a topotecan, vincristina e doxorubicina (TVD) nel neuroblastoma refrattario metastatico pediatrico.
- Costituzione di un network collaborativo per la ottimizzazione dei flussi informativi relativi ai prodotti delle medicine tradizionali utilizzati in Italia.
- Innovazioni nella metodologia dello sviluppo e sperimentazione dei farmaci pediatrici.
- Anticorpi monoclonali umani per il trattamento dell'influenza aviaria da H5N1: un modello biotecnologico innovativo per lo sviluppo di immunoterapie specifiche di malattie infettive.

- Studio delle caratteristiche biofarmaceutiche e tecnologiche del principio attivo e del prodotto finito nella definizione della qualità e dell’effettiva similarità del medicinale equivalente rispetto all’originatore.
- Utilizzo dei *Patient Reported Outcome* come parametri di valutazione della salute e degli esiti di interventi sanitari nella ricerca e nella pratica clinica.
- Sviluppo di un nuovo saggio genotipico e fenotipico per la valutazione delle resistenze agli inibitori dell’integrasi di HIV-1.
- Impiego di sistemi cromatografici enantioselettivi nello sviluppo di nuovi farmaci.
- Sostanze naturali ad attività anticolinesterasica estratte da piante appartenenti alla flora sudamericana: valutazioni fitochimico-analitiche degli estratti, caratterizzazione del meccanismo d’azione e delle cinetiche di inibizione enzimatica.
- Nuove molecole per lo studio di *clustering* omo ed eterodimerici del Recettore Oppioide della Nocicettina: sintesi e caratterizzazione farmacologica di ligandi bivalenti.
- Nuove prospettive terapeutiche per il trattamento del dolore: ruolo dei recettori NOP, CB1/CB2 ed FPRs”.
- L’interazione tra i recettori A2A dell’adenosina, mGlu5 del glutammato e CB1 dei cannabinoidi come strategia terapeutica per il trattamento della corea di Huntington.
- Associazione tra fattori di virulenza di *Escherichia coli* enteropatogeni e cancro coloretale: studi *in vitro* e *in vivo*.
- Influenza del genere sulle alterazioni della funzionalità endoteliale coinvolte nella patogenesi della vasculopatia diabetica.
- Quantificazione dei livelli plasmatici di Exosomi. Un nuovo test per la diagnosi e il follow-up dei tumori solidi.
- Meccanismi di azione e identificazione di elementi cellulari coinvolti nella risposta anti-tumorale e anti-infiammatoria di sostanze vegetali presenti negli alimenti.
- Revisione di monografie della Farmacopea Europea inerenti farmaci chirali.
- Tossine batteriche ricombinanti come farmaci innovativi a livello del sistema nervoso.
- Studi di coorte per la valutazione di efficacia e sicurezza della terapia antiretrovirale.
- Sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici.
- Farmaci contraffatti: metodi analitici e loro applicazione ai casi di contraffazione sul territorio nazionale. Problematiche socio-sanitarie.
- Modulazione dell’apoptosi linfocitaria e meccanismi di autoimmunità *gender* associati. Studi preclinici e clinici.
- Identificazione e caratterizzazione di *marker* di malignanza attraverso l’identificazione di una nuova famiglia di proteine coinvolta nella fagocitosi aberrante dei melanomi metastatici.
- Neoangiogenesi e ipertrofia cardiaca patologica.
- Coinvolgimento del recettore mitocondriale delle benzodiazepine nella patogenesi e trattamento di patologie del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale.
- Valutazione dell’attività microbica di nuovi composti anti-HIV di derivazione biologica e biotecnologica utilizzando il modello animale Hu-SCID (infezione vaginale).
- Immunoterapia di tumori a resistenza multipla ai farmaci (MDR). Disegno, costruzione e sviluppo di proteine di fusione composte da anticorpi monoclonali ed enzimi e/o linfocine per la cura loco-regionale del cancro.
- Studio di nuovi composti ad attività pro-apoptotica capaci di inibire in modo specifico e selettivo la proliferazione di tumori MDR mediata da MDR1-P-glicoproteina e/o MRP1.
- Verso una medicina mitocondriale: studi farmacologici sui processi di rimodellamento mitocondriale in condizioni fisiologiche e patologiche.

- Valutazione dei livelli di traslocazione microbica (LPS plasmatico) in corso di infezione da HIV. Effetto della *Highly active antiretroviral treatment* (HAART) e delle interruzioni di terapia. Correlazione con i parametri di persistenza virale.
- Meccanismi molecolari che regolano l'espressione genica fetale nell'ipertrofia cardiaca patologica.
- Studio dei meccanismi di prevenzione e riparazione del danno ossidativo al DNA in modelli sperimentali di patologie neurodegenerative: basi molecolari e identificazione di target terapeutici.
- Ruolo della glia e dei fattori neurotrofici nella neuroprotezione indotta dal litio in modelli sperimentali di neuro degenerazione.
- Una tecnica per lo studio delle patologie del metabolismo energetico cellulare (NAD(P)H ossidasi): modelli animali e applicazione nell'uomo.
- Individuazione di bioindicatori *real-time* in patologie con complicanze vascolari.
- Ruolo dei recettori A2A dell'adenosina nella modulazione delle funzioni del *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) in condizioni normali e patologiche.
- Tabagismo e SSN / -Osservatorio Fumo, alcol e Droga.
- Ruolo della leptina nei disordini metabolici associati alle malattie cardiovascolari.
- Banca dati su effetti epatossici da farmaci.
- Nuovi metodi di rilevazione non invasiva delle interazioni tra proteine in cellule viventi e dei processi molecolari di trasduzione e soppressione della risposta ai farmaci.
- Analisi dell'attività antineoplastica degli Inibitori di Pompa Protonica (*Proton Pump Inhibitor*, PPI) in tumori solidi umani.
- Farmacologia previsionale di trattamenti attivi sulle alterazioni delle funzioni mnesiche e cognitive delle sindromi demenziali.
- Studi fitochimici e bio-farmacologici di piante usate nella medicina tradizionale e naturale dei Paesi in via di sviluppo e industrializzati.
- Effetti della modulazione dei lipidi di membrana in un modello sperimentale della malattia di Niemann-Pick tipo C.
- La prevenzione della trasmissione del virus HIV associata all'allattamento materno nei Paesi con risorse limitate.
- Enantiomeri di inibitori della pompa protonica: separazione cromatografica su scala semipreparativa e attività antineoplastica.

Alcuni progetti di ricerca trasversali sono stati coordinati dalla Direzione del Dipartimento, in particolare:

- La *partnership* internazionale con i *National Institutes of Health* (NIH) degli Stati Uniti, per ricerche nel campo delle terapie oncologiche, cardiovascolari, anti-infettive e neurodegenerative.
- Il Network europeo per la ricerca clinica HIV (NEAT).
- Il Network europeo per la ricerca oncologica (EUROCAN).
- Il Progetto europeo EDCTP per la ricerca clinica sulle tre malattie della povertà, AIDS, tubercolosi e malaria.
- La “piattaforma europea” *Innovative Medicines Initiative*.
- Il Progetto Salute della Donna e *Gender Medicine* (Co-finanziato 1% Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali).
- Il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (Co-finanziato Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali).
- Il programma di solidarietà con i Paesi in via di sviluppo (Esther).

Per quanto riguarda le attività istituzionali di controllo e consulenza, il FARM rinforzerà la *partnership* in corso con l'AIFA e insieme ad altre Istituzioni pubbliche, nazionali e internazionali, porterà avanti e svilupperà i programmi dedicati alla valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali e quelli derivati dalle piante medicinali, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici. In particolare, si segnala il programma sperimentale per la verifica della qualità dei medicinali e combattere la contraffazione e il programma sulla qualità dei medicinali generici: valutazione dell'effettiva similarità tra prodotti generici e corrispondenti prodotti originatori.

Attraverso le attività della Commissione per i farmaci di nuova istituzione (ex Comma C) il Dipartimento rinforzerà la promozione e il monitoraggio della sperimentazione clinica di fase I in Italia e dei pazienti trattati con prodotti per terapia genica e cellulare somatica.

Le attività di farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio verranno portate avanti, di concerto con l'AIFA, attraverso il monitoraggio attivo dell'impiego di nuovi farmaci e il coordinamento di Registri Nazionali (es. ADHD).

Ovviamente, il Dipartimento continuerà a svolgere la consistente attività di consulenza tecnico-scientifica altamente qualificata per l'EMA e a portare avanti le altre attività istituzionali che includono il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana e l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga.

Per quanto riguarda l'attività formativa, nell'anno 2008 il FARM ha organizzato convegni e corsi di formazione su temi strategici di sanità pubblica, per alcuni dei quali sono stati ottenuti crediti formativi ECM:

- Nel Convegno dal titolo “...e io avrò cura di te. Aspetti multidisciplinari nell'assistenza al malato a prognosi severa”, si sono approfonditi gli aspetti clinici, psicologici e le problematiche sociali che riguardano il paziente terminale che conosce la propria situazione di gravità clinica.
- Il Convegno “Integrazione delle prospettive del paziente nella ricerca per migliorare la qualità della cura”, organizzato con la Fondazione Smith Kline e l'Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” ha avuto lo scopo di favorire un confronto fra diversi punti di vista, in materia di *Patient Reported Outcomes* (PRO) in ambito sperimentale e nella pratica clinica. L'evento ha ottenuto crediti formativi ECM.
- Nel Convegno Nazionale Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale, giunto alla sua X edizione, è stato fatto il punto della situazione nazionale in materia di dipendenza e disassuefazione dal fumo, coinvolgendo operatori del settore ed esperti. Sono state esposte le campagne di comunicazione che nell'ultimo decennio hanno caratterizzato la celebrazione di questa giornata e presentati aggiornamenti sulle evidenze scientifiche, riguardanti il tabagismo e le malattie ad esso correlate.
- È stata inoltre promossa una giornata di riflessione e dibattito sullo stato dell'arte dell'infezione HIV in Italia, le prospettive della ricerca e la problematica dell'accesso ai farmaci, con un convegno co-organizzato con la Fondazione Merck Sharp & Dohme dal titolo: “La ricerca italiana sfida l'HIV”.
- Il Master “La promozione degli stili di vita per la sicurezza e la tutela della salute dei lavoratori”, realizzato dall'ISS e finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, si colloca nell'ambito degli interventi di promozione e prevenzione della salute e in particolare di corretti stili di vita in ambiente lavorativo al fine di modificare quei comportamenti inadeguati che favoriscono l'insorgere di malattie degenerative di grande rilevanza epidemiologica.
- Obiettivo del Convegno “Inibitori Selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): indicazioni d'uso, efficacia terapeutica e comportamenti suicidari in età evolutiva”, è

stato quello di valutare le indicazioni d'uso dei farmaci antidepressivi e la loro efficacia terapeutica e di fare un'analisi del profilo rischio-beneficio.

- Nella Conferenza internazionale dal titolo “Valutare l'efficacia degli interventi: il contributo del *Cochrane Drugs and Alcohol Group*” sono stati presentati, in un panorama italiano e internazionale, i dati sull'efficacia dei trattamenti nelle dipendenze secondo l'esperienza di esperti provenienti dai vari Paesi e i problemi legati alla disseminazione delle informazioni basate sulle prove e l'impatto sui servizi sanitari nazionali. L'evento, accreditato ECM, è stato organizzato dall'ISS, in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia ASL RM E e con il *Cochrane Drugs and Alcohol Group* (CDAG), dall'Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, EMCDDA, di Lisbona e dal WHO di Ginevra.
- Il III Seminario Nazionale sulla Salute della Donna, co-organizzato con la Società Italiana di Farmacologia (SIF) ha posto l'attenzione sulla conoscenza delle differenze e somiglianze tra uomo e donna come strumento per una più corretta prevenzione e una maggiore tutela della salute per entrambi i generi.

Il FARM ha infine organizzato diversi corsi di formazione.

- Nel corso “La sperimentazione clinica in pediatria” si è affrontato il problema emergente e fino ad ora disatteso dello studio della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci in età pediatrica e si sono fornite informazioni generali sullo sviluppo dei farmaci in ambito pediatrico e sulla legislazione nazionale e internazionale vigente in materia.
- Nell'ambito del “Percorso formativo degli operatori del servizio pubblico e del privato sociale accreditato, impegnati nel settore delle tossicodipendenze” (Convenzione finanziata dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali), sono stati organizzati cinque corsi di formazione con l'obiettivo generale di migliorare le competenze e le abilità degli operatori nell'ambito delle dipendenze. Tutti i corsi hanno ottenuto crediti formativi ECM.
- È stato inoltre organizzato, in collaborazione con l'Associazione Italiana Malati di Cancro (AIMaC), un Corso di formazione rivolto ai volontari del Servizio Civile del Progetto “Informa Cancro”, con obiettivo di fornire conoscenze, competenze e indicazioni sulle norme comportamentali da tenere nello svolgimento della loro attività, nell'ambito del Servizio Nazionale di Accoglienza e Informazione in Oncologia.

Descrizione dei Reparti

Reparto Farmaci antitumorali

Missione:

- Identificare nuovi target terapeutici per farmaci anti-tumorali.
- Sviluppo di nuove strategie anti-tumorali basate sull'uso dell'acidità microambientale come target specifico per nuovi farmaci.
- Studi sul ruolo dell'alterazione della connessione membrana-citoscheletro nella refrattarietà dei tumori agli stimoli pro-apoptotici.
- Studio di meccanismi di resistenza farmacologica basati su caratteristiche specifiche del microambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.

- Studio di aree neglette dell'oncologia allo scopo di rivalutare alla luce delle nuove conoscenze meccanismi di omeostasi tumorale già identificati prima dell'avvento della biologia molecolare (es. effetto *warburg*).
- Sviluppo di modelli sperimentali pre-clinici per test sia *in vitro* che *in vivo* su nuove molecole anti-tumorali.

Attività di ricerca:

- Studi sull'effetto antineoplastico degli inibitori di pompa protonica:
 - Studi pre-clinici sull'effetto citotossico degli inibitori di pompa protonica nei confronti di linee cellulari e tumori umani. Caratterizzazione dei meccanismi cellulari in grado di acidificare l'ambiente cellulare e uso di inibitori specifici delle pompe protoniche al duplice scopo di chemiosensibilizzare i tumori umani e di usare la alcalinizzazione dell'ambiente tumorale come nuovo approccio anti-neoplastico. Caratterizzazione dei meccanismi cellulari responsabili della fase efferente dell'effetto anti-tumorale degli inibitori di pompa protonica.
 - Studi clinici sull'effetto chemosensibilizzante degli inibitori di pompa protonica nei confronti di melanomi umani e osteosarcomi in stadio avanzato.
 - Studi clinici sull'effetto anti-neoplastico di alte dosi di inibitori di pompa protonica nei confronti di carcinomi della mammella e sarcomi resistenti alle terapie standard.
- Ricerca di nuove molecole bersaglio per terapie antitumorali.
 - Caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base del cannibalismo tumorale e messa a punto di nuovi presidi terapeutici basati sull'inibizione dell'attività fagocitica delle cellule tumorali.
 - Identificazione di nuove oncoproteine legate al cannibalismo tumorale.
 - Studi sul ruolo dell'eZRina nel favorire lo sviluppo di un fenotipo metastatico nei tumori umani.
 - Studio di fosfatasi e chinasi regolatorie (FAP-1 e RAF-1) nella resistenza all'apoptosi mediata dai recettori di morte delle cellule tumorali.
- Studi sugli esosomi tumorali.
 - Messa a punto di un saggio per caratterizzare e quantificare gli esosomi nei liquidi corporei.
 - Studi sul ruolo patogenetico degli esosomi nella genesi delle metastasi.
 - Studi sulla composizione proteica e lipidica di esosomi rilasciati da vari tipi di tumore umano.
 - Studi sugli esosomi rilasciati da linfociti B EBV infetti e da linfomi umani spontanei formati da PBL di donatori sani EBV+ in topi SCID.
- Studi su meccanismi di farmaco resistenza tumorale.
 - Ruolo della connessione fra eZRina e p-glicoproteina nella MDR degli osteosarcomi umani.
 - Ruolo della acidità tumorale nella resistenza intrinseca e acquisita dei tumori umani.

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 sperimentazioni di vari presidi farmacologici.
- Partecipazione a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci anti-tumorali.