

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 della Salute, dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il Dipartimento del Farmaco 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 (EMA, Londra). Il Direttore del Dipartimento è infatti membro di due importanti Gruppi di lavoro dell'Agenzia stessa e precisamente: lo *Scientific Advisory Group for HIV/Viral Diseases* (SAG) e inoltre come membro dello *Scientific Advice Working Party* (SAWP) che ha il ruolo rilevante di fornire supporto scientifico per lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie. Altri esperti del Dipartimento partecipano ad ulteriori gruppi di lavoro tecnici dell'EMA e precisamente al *Pharmacovigilance Working*, 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, Alcol e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili.

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 (Organizzazione Mondiale della Sanità, UNAIDS, *Global Fund*).

Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'Agenzia del Farmaco 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 Dipartimento del Farmaco 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 Dipartimento del Farmaco 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 2006

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, il Dipartimento, di concerto con i Direttori di Reparto e con tutto il personale, ha investito risorse e capacità nei seguenti specifici argomenti:

- *Tumori*
 - Meccanismi di farmacoresistenza, in particolare quelli che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e quelli che inducono resistenza negli agenti infettivi.
 - Produzione di anticorpi monoclonali umani per la diagnosi e terapia dei tumori.
 - Studi sull'attività cannibalica dei tumori umani. Possibile ruolo nell'evasione tumorale e approcci terapeutici innovativi.
- *Malattie neurodegenerative*
 - Possibilità di modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi.
 - Patogenesi, modelli sperimentali e nuovi approcci farmacologici nelle malattie neurodegenerative: SLA, Alzheimer, Parkinson.
- *Malattie cardiovascolari*
 - Trattamento e prevenzione farmacologica delle patologie cardiovascolari e della degenerazione miocardica.

- Valutazione a lungo termine dell'impatto clinico della prevenzione secondaria cardiovascolare.
- Strategie terapeutiche sperimentali delle patologie cardiovascolari attraverso la costruzione e lo studio di ceppi di topi geneticamente modificati.
- *Psichiatria e psicofarmacologia*
 - Efficacia e sicurezza dei farmaci per il trattamento dei disturbi cognitivi e del comportamento.
- *Invecchiamento*
 - Fattori cellulari di longevità, farmacologia del differenziamento cellulare.
 - Ruolo delle alterazioni *redox* nei meccanismi di invecchiamento e degenerazione cellulare: studi *in vitro* ed *ex vivo* in pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva.
- *HIV/AIDS e malattie da virus*
 - Nuovi farmaci e nuove strategie di trattamento antiretrovirale dell'adulto e del bambino e in gravidanza.
 - Progetto di ricerca sull'interruzione della trasmissione materno-fetale di HIV in Paesi in via di sviluppo.
 - Efficacia e sicurezza della terapia antiretrovirale in Paesi con risorse limitate.
 - Nuovi bersagli antiretrovirali: gli inibitori dell'integrasi.
 - Nuove strategie terapeutiche e farmaci eziologici contro le epatiti virali.
- *Sistema immunitario*
 - Effetto immunomodulante di proteine virali e farmaci antiretrovirali.
 - Studio delle alterazioni indicative di immunotossicità farmacologica.
- *Tossicodipendenza e doping*
 - Studi e ricerche sulle nuove sostanze d'abuso.
 - Studi e ricerche sulle nuove sostanze nel doping.
 - Meccanismi alla base della tolleranza e della dipendenza dei farmaci psicotropi.
- *Salute della donna e del bambino*
 - Studio delle basi perinatali di patologie croniche dell'adulto.
 - Modelli sperimentali per lo studio degli effetti avversi sul sistema riproduttivo di farmaci somministrati durante lo sviluppo.
 - Farmacologia per la salute della donna: studio dei meccanismi alla base dell'influenza del genere (*gender differences*) sulla reattività vascolare.
- *Farmacologia generale*
 - 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.
 - Il controllo del dolore acuto e cronico: nuovi approcci farmacologici.
 - Potenziale impiego di tossine batteriche in terapia.
 - Nuovi approcci per la valutazione preclinica dei farmaci: modelli sperimentali per la definizione del potenziale effetto in clinica dei farmaci.

Alcuni progetti di ricerca trasversali sono stati direttamente 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 Salute della Donna e *Gender Medicine* (cofinanziato 1% MinSal).
- Il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (cofinanziato MinSal).
- Il programma di Solidarietà con i Paesi in via di sviluppo (Esther).

Per quanto riguarda le attività istituzionali di controllo e consulenza, la Direzione del Dipartimento ha rinforzato la *partnership* con l'Agenzia Italiana del Farmaco e insieme ad altre istituzioni pubbliche, nazionali e internazionali, ha portato avanti 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 l'impegno nella Commissione per i farmaci di nuova istituzione (ex Comma C) il FARM ha rafforzato il suo ruolo di promozione e monitoraggio della sperimentazione clinica di fase I in Italia.

Le attività di farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio sono state portate avanti, di concerto con l'Agenzia Italiana del Farmaco, attraverso il monitoraggio attivo dell'impiego di nuovi farmaci e il coordinamento di Registri Nazionali. Il Dipartimento ha infine svolto una consistente attività di consulenza tecnico-scientifica altamente qualificata per l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA, Londra) e ha portato avanti altre importanti attività istituzionali che includono il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana e l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.

– *Altre attività*

- Nell'anno 2006 il Dipartimento del Farmaco ha organizzato convegni e corsi di formazione su temi strategici di sanità pubblica, alcuni dei quali hanno ottenuto crediti formativi ECM.
- Nel III Convegno Nazionale "Tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping", sono stati illustrati i risultati e l'attività svolta dalla Commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la salute nelle attività sportive (CVD), i progetti di ricerca nella lotta al doping e le campagne informative e formative sul tema del doping.
- Il Convegno Nazionale sul "Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale", giunto alla sua VIII edizione, è stato organizzato al fine di contribuire allo sviluppo di un sistema di monitoraggio e comunicazione per tutti gli utenti nell'ambito delle politiche di prevenzione sulle tossicodipendenze e sugli stili di vita sani.
- Di rilevante interesse anche il Convegno Nazionale dal titolo "Tossicodipendenze: dalle evidenze scientifiche alla pratica clinica e alle decisioni politiche" e l'organizzazione di un workshop finalizzato a un confronto di metodi e biotecnologie fra gruppi leader nel settore dello sviluppo di anticorpi monoclonali per la terapia di malattie infettive.
- Infine, nel XIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia, si è potuto discutere dei più recenti aspetti della ricerca sui meccanismi di tossicità e sicurezza dei

farmaci, inquinanti ambientali e alimenti, e loro implicazioni per l'attività istituzionale regolatoria.

- Per quanto riguarda i corsi di formazione, ci si è ancora occupati, di percorsi formativi farmaco-tossicologici e di *counselling* integrato *vis à vis* rivolti ad operatori del privato sociale (comunità terapeutiche) e di servizi pubblici (SerT), impegnati nel settore delle tossicodipendenze.
- Inoltre è stato organizzato un corso sulla tutela della salute nelle attività sportive e la prevenzione del doping e un corso nel quale si è discusso degli aspetti metodologici delle sperimentazioni cliniche.

Descrizione dei reparti

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;
- identificare i meccanismi alla base della non-responsività ad i farmaci citotossici;
- individuare terapie innovative su base farmacologica e biotecnologica per la diagnosi, cura e prevenzione dei tumori e delle patologie dovute ad agenti infettivi e 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 ed il metabolismo di vari composti farmaceutici;
- 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 molecolari alla base del cannibalismo tumorale e messa a punto di nuovi presidi terapeutici basati sull'inibizione dell'attività fagocitica delle cellule tumorali;
- terapie antitumorali e dirette verso agenti infettivi e trasmissibili mediante anticorpi monoclonali somatici e ricombinanti. Modulazione del fenotipo MDR mediante l'uso di anticorpi monoclonali. Identificazione di 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 preclinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive;
- studio dei microbicidi come nuova strategia terapeutica per la prevenzione della trasmissione di malattie trasmesse sessualmente e utilizzo del modello uomo-topo SCID;

Attività istituzionali e di controllo:

- valutazione di dossier di prodotti di derivazione immuno/biotecnologia;
- valutazione di dossier di nuovi farmaci anti-tumorali;
- 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 ad uso umano che non rientrano nel DPR 21 settembre 1994 n. 754 (pubblicato nella GU 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'EMA; 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 le capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di differenziamento, degenerazione cellulare, apoptosi;
- studiare i meccanismi tramite i quali agenti chimici e/o biologici modulano il sistema immunitario, i processi infiammatori e la trasformazione cellulare.

Attività di ricerca:

- patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento;
- agenti biologici come farmaci attivi sui meccanismi che regolano il dolore e la memoria;
- individuazione di bioindicatori in patologia umana;
- disregolazione del sistema immunitario associata a patologie infettive, autoimmuni e cardiovascolari.

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), alla sclerosi laterale amiotrofica e alla malattia di Alzheimer;
- ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, dopaminergico, adenosinergico ed endocannabinoide 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

- segreteria della Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
- parere sull'autorizzazione alla sperimentazione animale;
- parere sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- consulenza tecnico-scientifica per l'AIFA e per l'EMA;
- valutazione di dossier registrativi relativamente a sicurezza ed efficacia dei farmaci;
- partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza dell'AIFA;
- 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 di farmaci e strategie terapeutiche per le malattie virali in studi clinici, di coorte e in progetti di farmacosorveglianza, farmacoeconomia e di valutazione della qualità della vita;
- effettuare la valutazione preclinica di nuove sostanze farmacologiche;
- studiare le interazioni fra virus e sistema immunitario e valutare gli approcci di terapia immunologia;
- valutare gli aspetti biologici e la rilevanza clinica della resistenza agli antivirali;
- effettuare la valutazione di strategie di trattamento e prevenzione delle malattie virali nei Paesi con risorse limitate.

Attività di ricerca:

- valutazione *in vitro* dell'attività degli inibitori della integrasi del virus HIV;
- valutazione del ruolo patogenetico delle forme non integrate del virus HIV;
- valutazione del ruolo dell'IL-15 nella patogenesi e nella immunoterapia dell'infezione da HIV;
- valutazione di strategie terapeutiche innovative per il trattamento dell'infezione da HIV basate sulla somministrazione intermittente di farmaci;
- sorveglianza della somministrazione di farmaci antiretrovirali in gravidanza;
- valutazione di nuove strategie per la prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV nei Paesi con risorse limitate;
- valutazione della qualità della vita nei pazienti con infezione da HIV/AIDS;
- monitoraggio dell'uso di nuovi farmaci antivirali.

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:

- studi e ricerche al fine di garantire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci di uso pediatrico; il rapporto rischio-beneficio in farmacologia pediatrica (farmaci antidolorifici, antineoplastici, ormoni, ecc.);
- proporre linee guida per la terapia di malattie del bambino;
- collaborare alle linee guida per malattie orfane pediatriche;
- *fetal and developmental programming* e rischio emergente per patologie dismetaboliche dell'adulto;
- studiare le differenze donna-uomo (*gender difference*) in campo fisiologico e farmacologico;

- individuare percorsi terapeutici differenti nei due sessi (*gender medicine*);
- farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento;
- farmacologia del dolore e meccanismi di nocicezione.

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;
- meccanismi alla base delle differenze genere-dipendenti nel sistema vascolare periferico;
- modelli sperimentali di farmacologia previsionale e di patologie genere-dipendenti in campo cardiovascolare;
- autacoidi e reattività cardiopolmonare;
- regolazione farmacologica della tolleranza/dipendenza;
- 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 report*-Mutui riconoscimenti – pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- autorizzazioni per la sperimentazione animale;
- controlli di farmaci in qualità;
- studio di effetti avversi di farmaci;
- partecipazione al Comitato di bioetica dell'ENEA;
- partecipazione a gruppi di studio su: neuropsicofarmacologia (Registro Nazionale per ADHD; CBG/MEB);
- partecipazione al *Network of Excellence* europeo TEDDY di farmacologia pediatrica;
- partecipazione alla Commissione permanente per la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale.

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 di dossier e controllo della 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;
- costituire il riferimento e il supporto logistico per le attività di Farmacopea, nazionale e internazionale;
- verifica della implementazione delle norme GMP nella produzione di farmaci.

Attività di ricerca:

- sviluppo di sistemi di separazione ad elevate prestazioni basati sul riconoscimento molecolare stereoselettivo e loro applicazione allo studio dell'attività biologica *in vitro* e *in vivo* di singoli enantiomeri di composti chirali di nuova progettazione;
- sviluppo di metodiche analitiche per la determinazione di farmaci e loro metaboliti in fluidi biologici, finalizzata alla valutazione della sicurezza dei medicinali;
- sviluppo di metodiche analitiche per attività di controllo e di Farmacopea Europea;
- attività di studio e documentazione finalizzata alla revisione e alla pubblicazione della Farmacopea Ufficiale.

Attività istituzionali e di controllo:

- ideazione e realizzazione di attività ispettive GMP, valutazione di dossier per AIC chimici e biologici, valutazione di dossier per l'accertamento dei requisiti di prodotti farmaceutici di nuova istituzione (Comma C);
- 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, 10C, 10D, 6 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 e difetti 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 farmacologica;
- 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;
- Assicurazione della qualità per il Dipartimento del Farmaco.

Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica

Missione:

- svolgere attività di valutazione, controllo e ricerca sulla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano;
- partecipare al programma annuale di farmacovigilanza;
- monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto.

Attività di ricerca:

- studio della qualità dei farmaci di sintesi chimica;
- sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti provenienti, in particolare, dall'e-commerce e da Paesi in via di sviluppo;
- studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti attraverso la realizzazione di strategie analitiche, lo sviluppo e la convalida di metodi atti a discriminare tra formulazioni uguali o simili (in particolare saggi di dissoluzione *in vitro*);
- caratterizzazione degli stadi di oligomerizzazione e aggregazione della calcitonina, farmaco peptidico impiegato in patologie geriatriche, e del loro effetto sulla efficacia e sicurezza d'uso del farmaco;
- studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato;
- studi di modellistica molecolare sull'interazione tra molecole di sintesi e modelli recettoriali;
- calcolo di descrittori molecolari per lo studio della correlazione struttura-tossicità;
- messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito biofarmacologico;
- studio sulle problematiche di qualità dei farmaci per uso umano che si riscontrano nella valutazione dei dossier regolativi delle Procedure Europee;
- revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti la stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del Dipartimento del Farmaco.

Attività di valutazione 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 (OMCL-EDQM);
- elaborazione di monografie della Farmacopea Europea (EDQM);
- 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;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica;
- attività di valutazione dei dossier regolativi di Procedure Europee Centralizzate e stesura dell'Assessment Report per l'immissione in commercio di un farmaco;
- attività di valutazione dei dossier regolativi di Procedure Europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure Decentrate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di Tipo II dei dossier regolativi;

- coordinamento delle attività connesse alla registrazione dei presidi medico-chirurgici (disinfettanti) e valutazione della parte chimica dei dossier;
- partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali: OMCL *network*; Gruppo 10 B della Farmacopea Europea (Chimica organica - prodotti di sintesi); Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art. 7 DM 15 luglio 2004; Commissione Consultiva Biocidi; collaborazione con l'AIFA, il Ministero della Salute e i Carabinieri NAS nell'ambito di un gruppo di lavoro *ad hoc* costituito per sviluppare attività atte a contrastare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e collaborazione con organismi internazionali (OMS, CoE, EDQM).

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.

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, naturalmente o intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. Per fare ciò il Dipartimento è organizzato in 14 Reparti, un Gruppo di lavoro, Servizi e Segreterie che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, e finanziati dall'ISS stesso ma soprattutto da istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione dell'istituzione, del Ministero della Salute e delle altre autorità sanitarie nazionali e internazionali affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie, alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based* medicine e dei progressi nella ricerca biomedica. Integrali e consequenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, con particolare riferimento ai controlli di Stato dei vaccini batterici e virali, nonché le attività di sorveglianza e i servizi diagnostici che si avvalgono di Centri di Riferimento Nazionali, Sopranazionali e Internazionali (in particolare dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) per la lotta alle malattie infettive.

Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro perlopiù in ambito ministeriale e di organismi internazionali di sanità pubblica. Esegue formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Esso pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati.

Resoconto attività 2006

Il Dipartimento ha svolto nel 2006 le attività di ricerca programmate più altre attività connesse alle emergenze infettivologiche e a nuovi piani di ricerca iniziata anche su committenze esterne. Nel complesso, sono proseguiti con successo:

- gli studi sui vaccini virali e batterici con particolare riguardo al vaccino anti-HIV, anti-tubercolare, anti-Candida e contro il virus del papilloma, anche attraverso l'utilizzazione di rapporti con altri enti di ricerca;
- gli studi di patogenesi delle malattie batteriche, virali, micotiche e parassitarie con la scoperta di vari fattori di virulenza nelle singole patologie, la risposta immunitaria ad esse collegata e la messa a punto di validi modelli animali per detti studi;
- i meccanismi delle allergie, delle patologie immunomediate e dei relativi interventi terapeutici con particolare riguardo alle malattie cronico-degenerative, anche attraverso idonei modelli sperimentali e l'uso dei probiotici, in quest'ultimo caso con sostanziali progressi nella modellistica animale;
- la generazione e l'espansione di banche dati di rilievo nazionale quale, ad esempio, la banca dati dei batteri antibiotico-resistenti, con la determinazione dei vari meccanismi genetici alla base di questo fenomeno, e delle patologie batteriche gravi in Italia;
- le attività di controllo e consulenza nel settore dei vaccini batterici e virali nonché delle immunoglobuline e di altri prodotti del sangue; le attività di controllo dei vaccini hanno riguardato più di 500 lotti vaccinali con una particolare rilevanza per i vaccini controllati

tramite specifico rapporto con l'OMS, mentre per le immunoglobuline più i fattori della coagulazione del sangue più di 480. In proposito, il gruppo IBL è stato auditato ufficialmente dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, con risultati pienamente soddisfacenti;

- le attività diagnostiche con i vari Centri di Riferimento per malattie batteriche, virali, per la malaria e la trichinellosi e le altre parassitosi che hanno comportato la messa a punto di metodologie molecolari avanzate nonché approcci alla tipizzazione molecolare di grande impatto nella sanità pubblica;
- le potenziali emergenze naturali tipo la pandemia influenzale e la preparazione agli attacchi bioterroristici che hanno comportato la creazione di specifici gruppi di lavoro, la messa a punto di nuovi metodi diagnostici e terapeutici e una intensa e continua consulenza per le organizzazioni nazionali e internazionali oltre alla partecipazione con successo ai controlli di qualità internazionale. Soprattutto grande impegno ha richiesto la partecipazione ai piani nazionali per le emergenze, in particolare la pandemia influenzale;
- lo studio delle prevalenze e incidenze delle malattie virali e batteriche, con particolare riguardo all'HIV e a quelle sessualmente trasmesse, anche attraverso l'applicazione di avanzate tecnologie bioinformatiche, con le cui applicazioni sono state ottenute informazioni rilevanti su particolari eventi epidemici (infermiere in Libia).

Tutte queste attività sono state concretizzate dai nostri ricercatori e tecnici, oltre ai numerosissimi documenti e protocolli tecnici, in più di 300 pubblicazioni, di cui più di 150 su qualificate riviste internazionali molte delle quali con alto *impact factor* e al top della categoria delle malattie infettive, microbiologia, immunologia e virologia. Inoltre i ricercatori del Dipartimento hanno generato brevetti nell'area dei vaccini e dei diagnostici, alcuni dei quali già opzionati da rilevanti industrie nazionali e internazionali per lo sviluppo dei relativi prodotti.

Descrizione dei reparti

Reparto Epatiti virali

Il Reparto esegue studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle epatiti virali e si occupa della prevenzione attraverso vaccini anti-epatite.

Reparto Epidemiologia

Il Reparto esegue lo studio dell'incidenza e della trasmissione delle malattie infettive, con speciale riguardo alle malattie della povertà (HIV, tubercolosi, malaria) e a quelle sessualmente trasmesse; predispone inoltre interventi in caso di emergenze e riemergenze infettivologiche.

Reparto Immunità antinfettiva

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione contro le malattie infettive, con particolare enfasi sulla generazione di nuovi approcci alla prevenzione e alla cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici.