Ulcere cutanee croniche: un problema medico di difficile gestione, in cerca di nuove soluzioni terapeutiche.

Fondazione IRET offre un servizio per testare nuove soluzioni terapeutiche per la riparazione di ulcere cutanee.
I modelli *in vitro* comprendono colture di cheratinociti, fibroblasti e cellule endoteliali umane e animali, con i relativi test funzionali (*scratch test*, migrazione, angiogenesi, adesione, proliferazione) supportati da sistemi di analisi *high throughput*.
I modelli *in vivo* (ratto/topo) comprendono *full skin excision model* e *pressure ulcer model*, realizzati in animali normali e patologici (diabetici, con lesioni vascolari, ecc). I tessuti vengono analizzati con tecniche istologiche e istochimiche, per valutare riepitelizzazione, reinnervazione e rivascolarizzazione, e di trascrittomica, per studiare il *machinery* molecolare. Questi modelli sono stati utilizzati per test di biomateriali, estratti cellulari, farmaci convenzionali, farmaci biologici, dispositivi elettromedicali, principi naturali, e per studi di tossicità certificati in accordo con la *Good Laboratory Practice*.

Laboratory	IRET
Specialization Area	Salute e Benessere
Contacts	Laura Calzà, Maura Cescatti, Luciana Giardino
Keyword	Ulcere cutanee croniche, Diabete, Piaghe da decubito, In vitro e in vivo

"Un servizio per testare soluzioni terapeutiche"



Fig. 1: Fondazione IRET – soggetto gestore del Tecnopolo di Bologna sede di Ozzano dell'Emilia "Rita Levi Montalcini"

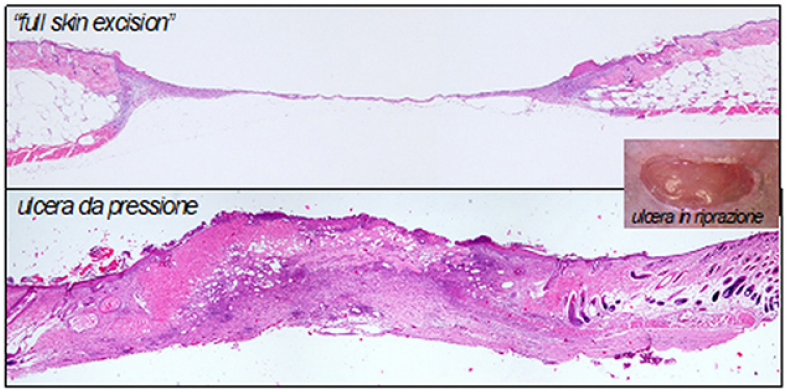


Fig. 2: Immagini microscopiche di ulcera ottenuta con modello "full skin excision" e "da pressione" (colorazione ematossilina-eosina). È inclusa un'immagine macroscopica di un'ulcera in fase riparativa.

Description

E' un servizio per aziende farmaceutiche e biomedicali anche veterinarie, che intendono testare l'efficacia di nuove terapie per la riparazione di ferite cutanee di difficile guarigione (es. piaghe da decubito in soggetti allettati, piede diabetico, ferite cutanee croniche da vasculite, ferite chirurgiche, ustioni).
Il servizio permette di testare farmaci convenzionali, biomateriali, prodotti di terapia avanzata e dispositivi elettromedicali
In risposta all'esigenza dell'impresa e alle caratteristiche del prodotto, viene proposto un percorso sperimentale per prove di efficacia, di sicurezza, indagini volte a garantire un vantaggio competitivo sul mercato e focalizzato sulla fascia di pazienti per i quali è principalmente progettata la soluzione terapeutica.
Il servizio può comprendere sia una personalizzazione della modellistica fornendo anche la validazione di nuovi modelli e *readouts*, che un'analisi completa dei campioni biologici: istologica e immunoistochimica, con analisi computerizzata dell'immagine, per definire tempi ed efficacia del processo di riepitelizzazione, di reinnervazione e rivascolarizzazione del derma; e molecolare, per analizzare i *pathways* coinvolti nella fase coagulativa, infiammatoria, di granulazione e di rimodellamento della ferita. Viene offerto anche un servizio di stesura di domande di finanziamento e di report di attività anche in forma di lavoro scientifico.

Innovative aspects

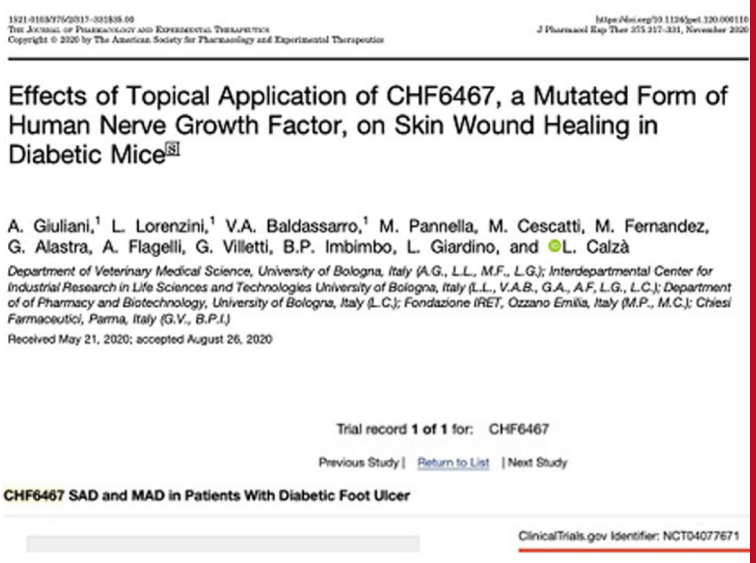
Le ferite cutanee di difficile guarigione rappresentano ancora un'emergenza medica, e portano in molti casi all'amputazione (es. nel piede diabetico), nonostante il grande *effort* di ricerca e di investimenti nel settore. Sono quindi molti i laboratori e le CRO che offrono servizio di test di terapie. Il servizio offerto da Fondazione IRET si distingue per la completezza della modellistica sia *in vitro* che *in vivo*, per la robustezza dei sistemi di misura dei rispettivi *readouts* e per la flessibilità rispetto agli specifici obiettivi dell'azienda. Tutti i test utilizzati e le relative variabilità *intra-* e *inter-assay* sono stati validati attraverso pubblicazioni scientifiche in riviste di alto impatto.
In particolare, IRET offre molti dei modelli *in vivo* proposti dalla letteratura, realizzati nell'animale da laboratorio giovane, anziano, e/o patologico. È in grado di gestire ampie coorti di animali, in accordo con un rigoroso disegno dello studio basato su *end-points* definiti.
Il servizio, per le prove di sicurezza e tossicità, è erogabile in accordo con il disciplinare GLP, e utilizzabile quindi dalle aziende per la domanda di *"first-in-man study"* (IND, *Investigational New Drug*).

Potential applications

Settore farmaceutico:
• farmaci convenzionali e proteici, compresi fattori di crescita
• *Advanced therapy medicinal products* (ATMPs), quali cellule ed esosomi, utilizzati da soli o come farmaco combinatorio, con biomateriali, con biomateriali e farmaci.
Settore dispositivi medici:
• Biomateriali, quali *scaffolds* di diversa struttura, gel, ecc
• Dispositivi elettromedicali, sia per il *debridement* della ferita, che per la stimolazione dell'autoriparazione
• Prodotti di origine naturale

preclinical

first-in-man



1521-0103/375/2/317–331$35.00
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS
https://doi.org/10.1124/jpet.120.000110
J Pharmacol Exp Ther 375:317–331, November 2020
Copyright © 2020 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

Effects of Topical Application of CHF6467, a Mutated Form of Human Nerve Growth Factor, on Skin Wound Healing in Diabetic Mice[S]

A. Giuliani,[1] L. Lorenzini,[1] V.A. Baldassarro,[1] M. Pannella, M. Cescatti, M. Fernandez, G. Alastra, A. Flagelli, G. Villetti, B.P. Imbimbo, L. Giardino, and L. Calzà

Department of Veterinary Medical Science, University of Bologna, Italy (A.G., L.L., M.F., L.G.); Interdepartmental Center for Industrial Research in Life Sciences and Technologies University of Bologna, Italy (L.L., V.A.B., G.A., A.F, L.G., L.C.); Department of of Pharmacy and Biotechnology, University of Bologna, Italy (L.C.); Fondazione IRET, Ozzano Emilia, Italy (M.P., M.C.); Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy (G.V., B.P.I.)

Received May 21, 2020; accepted August 26, 2020

Trial record **1 of 1** for: CHF6467

Previous Study | Return to List | Next Study

CHF6467 SAD and MAD in Patients With Diabetic Foot Ulcer

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04077671

Fig. 3: Frontespizio pubblicazione scientifica dei risultati dello studio preclinico, a firma congiunta con l'azienda committente. Identificativo dello studio clinico derivato (database ClinicalTrials.gov).

Involved partners

Commissionato da Chiesi Farmaceutici S.p.A., con il coinvolgimento di CIRI-SDV e DIMEVET (UNIBO).

Implementation Time

6 mesi

Technology Readiness Level

TRL 5 - tecnologia validata in ambiente rilevante

Exploitation

Grazie allo studio preclinico, è stato avviato lo studio clinico "CHF6467 SAD and MAD in Patients With Diabetic Foot Ulcer", ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04077671. Questo studio *"first-in-man"* è stato disegnato per studiare tollerabilità, sicurezza, farmacocinetica e farmacodinamica dopo applicazione topica di dose singola e multiple ascendenti in soggetti con diagnosi di "piede diabetico".

Application example

Studio preclinico di efficacia dell'applicazione topica di una forma modificata di *Nerve Growth Factor* ricombinante umano (CHF6467) in modelli di ulcera in animale diabetico.

E' stato testato un farmaco biologico (Nerve Growth Factor ricombinante umano, CHF6467) nei modelli di *full skin excision* e ulcera da pressione in topo diabetico, con una curva dose-risposta ed in test *in vitro*, su cheratinociti, fibroblasti e cellule endoteliali.
Lo studio ha consentito di dimostrare che l'applicazione topica di CHF6467 facilita la riparazione della cute in entrambi i modelli di ulcere, e di identificare il meccanismo molecolare coinvolto. I risultati ottenuti sono stati pubblicati su una rivista leader del settore farmacologico (J Pharmacol Exp Ther. 2020 Nov;375(2):317-331. doi: 10.1124/jpet.120.000110. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32948647).

IRET

FONDAZIONE IRET - L'OCCHIO DELLA CONOSCENZA SUL CERVELLO - ETS



IRET Foundation is a scientific research organization in the biomedical field, dedicated to the study of diseases “without cure” such as degenerative diseases and injuries of the central nervous system (multiple sclerosis, Alzheimer’s dementia, vascular dementias, ataxias, Parkinson’s disease, traumatic injuries and vascular lesions of the brain and spinal cord, chronic pain). It conducts research in the areas of neurology, rare and dysmetabolic diseases, regenerative medicine, drug discovery, development and screening, advanced therapies, and tissue engineering.
IRET has extensive experience in modeling *in vitro* (cell lines, primary cells, and stem cells cultured with 2D and 3D techniques) and *in vivo* (transgenic animals, surgically induced lesions, chemical, immunological). The research carried out aims to identify innovative strategies to counteract the progression of diseases, repair their damage, and identify causes to prevent their occurrence.
It has a large facility for animal experimentation (rats and mice), equipped with an operating room and laboratories for the study of complex behaviors; laboratories for cell cultures, molecular biology, proteomics. It has a major facility for advanced microscopy and computerized image analysis in 2D, 3D, 4D.
The IRET Foundation has signed research collaboration agreements with several departments of the University of Bologna and Ferrara and with hospitals in the Region. IRET also has agreements with the Montecatone Rehabilitation Institute in Imola and the ISMETT Institute/Ri.MED Foundation in Palermo.
The IRET Foundation is the Ozzano dell’Emilia branch of the Bologna Technopole named after Rita Levi-Montalcini.

Website http://iret-foundation.org/

Director Luciana Giardino

Published on 25/11/2021