



Pipeline preclinica per il rapido sviluppo di terapie innovative e riposizionamento farmaci per le malattie rare.

Il percorso di sviluppo di terapie per malattie rare è solitamente polarizzato su una specifica malattia e relativa soluzione terapeutica (terapia enzimatica sostitutiva, terapia genica etc.). Il servizio proposto da IRET riguarda attività trasversali a diverse patologie e comprende sistemi cellulari e modelli murini. Massimizza cross-contaminazioni tecnologiche e si sviluppa da un ambito di ricerca fondamentale (TRL2-3) fino alla clinica (TRL5).

Il servizio integrato IRET è rivolto ad aziende farmaceutiche nazionali e internazionali, ma interagisce anche con il terzo settore. Particolarmente innovativa è l'interazione con associazioni di pazienti e genitori per diverse malattie rare, volta allo sviluppo congiunto di progetti specifici, e che comprende un'intensa attività di comunicazione scientifica, condivisione dei percorsi di ricerca e ricerca dei partner scientifici.

"Rare" ma non solo verso la terapia"

Laboratory	IRET
Specialization Area	Salute e Benessere
Contacts	Maura Cescatti
Keyword	Malattie rare, Gene therapy, Terapia enzimatica sostitutiva, Repositioning



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



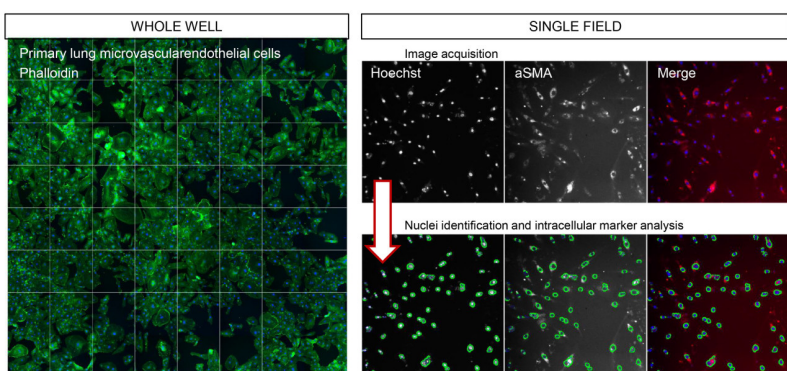


Fig. 2: Immagine della scansione della piastra di colture cellulari (cellule endoteliali capillari del polmone umano) e analisi di un marcatore di fibrosi (aSMA).

Description

Il servizio fornito da IRET per le malattie rare consente all'utente di perfezionare il percorso di sviluppo di nuove terapie per malattie rare, riducendo al minimo i tempi. Comprende attività su sistemi cellulari e su modelli murini di malattia. I modelli in vitro comprendono cellule primarie derivate da modelli animali, e cellule pluripotenti indotte derivate da pazienti, con i relativi test genetici, molecolari e funzionali supportati da tecnologie high-content analysis, trascrittomica e proteomica. I modelli murini comprendono animali knockout (KO) e knock-in (KI) anche umanizzati, già disponibili o da sviluppare con soluzioni dedicate. Questi modelli sono quindi caratterizzati per il fenotipo specifico (atteso per la mutazione indotta) anche neurologico e comportamentale, e per le condizioni di salute generale, dalla nascita alla vita adulta. I test dei prodotti terapeutici comprendono studi di biodistribuzione, di efficacia e sicurezza.

Il servizio si rivolge sia ad aziende che ad associazioni di pazienti. Nel primo caso l'accesso è disciplinato dalla contrattualistica convenzionale con la relativa gestione della proprietà intellettuale. Particolare attenzione è dedicata all'interazione con associazioni di pazienti, con le quali IRET lavora a 360°, dal supporto scientifico, alla definizione di un possibile percorso sperimentale, fino alla ricerca di finanziamenti.

Innovative aspects

Fondazione IRET propone piattaforme cellulari derivate da modelli murini knock-in umanizzati, cioè portatori di mutazione descritti in pazienti e contemporaneo knockout del gene omologo murino, con il vantaggio di una maggiore riproducibilità dei dati rispetto all'impiego di cellule pluripotenti indotte derivate da pazienti la cui tecnologia, per quanto consolidata, non sembra garantire al momento la ripetibilità e traslabilità da paziente a paziente necessaria per studi prettamente farmacologici. Queste piattaforme sono utilizzate sia per il test di *rescue* del prodotto terapeutico specifico (terapia genica, enzimatica sostitutiva, farmaci a RNA, ecc.), che per riposizionamento di farmaci.

Lo sviluppo del farmaco continua poi negli stessi modelli murini che hanno generato le piattaforme cellulari, con un disegno dello studio preclinico di efficacia che garantisca la robustezza e integrità dei dati, includendo quindi l'analisi di potenza per la dimensione del campione, studio in cieco/semicieco, indicazione degli *end-points* dello studio, e dei criteri di inclusione/esclusione.

Potential applications

Settore farmaceutico:

- Terapie geniche
- Farmaci convenzionali e proteici, compresi fattori di crescita e vaccini
- Advanced therapy medicinal products (ATMPs), quali cellule ed esosomi
- Farmaci a RNA
- Terapie geniche
- Prodotti di origine naturale
- Nuove formulazioni

Terzo settore:

- Sono in corso percorsi di sviluppo di terapie geniche con due associazioni di pazienti/genitori



Article
In Vivo Metabolic Responses to Different Formulations of Amino Acid Mixtures for the Treatment of Phenylketonuria (PKU)

Nadia Giarratana ^{1,*}, Luciana Giardino ², Andrea Bighinati ², Giorgio Reiner ¹ and Júlio César Rocha ^{3,4,5}

Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 2227. <https://doi.org/10.3390/ijms23042227>

<https://www.mdpi.com/journal/ijms>

Involved partners

APR Applied Pharma Research SA (Balerna, Svizzera)
Relief Therapeutics group

Implementation Time

Per l'esempio di applicazione presentato: 4 mesi

Technology Readiness Level

TRL 5 - tecnologia validata in ambiente rilevante

Exploitation

Le nuove formulazioni del prodotto sono in sperimentazione clinica.
<https://www.apr.ch/apr-pharma-products/medical-prescription/pku-golike-family/>

Fig. 3: Frontespizio pubblicazione scientifica

Application example

Presso Fondazione IRET sono in corso studi sui seguenti modelli di malattia rara e ultrarara:

- **Sindrome di Alport**
- **Fenilchetonuria**
- **Disordine da difetto di CDKL5**
- **Alfa-mannosidosi**
- **Malattia di Pompe**
- **Disturbo GRIN2A**

I diversi progetti comprendono **"target identification"**, test di terapie geniche, test di terapie enzimatiche sostitutive, nuove formulazioni anche dietetiche.

In collaborazione con APR Applied Pharma Research SA (Balerna, Svizzera) - Relief Therapeutics group, i ricercatori di IRET hanno studiato nuove formulazioni sviluppate dall'azienda per la somministrazione di aminoacidi nei pazienti con fenilchetonuria, volte a garantire una cinetica di assorbimento più fisiologica rispetto alla somministrazione in bolo e una conseguente migliore *compliance* metabolica a breve e lungo termine.

Utilizzando la Physiomimic Technology™ (PT), capace di prolungare i tempi di rilascio degli aminoacidi e nel contempo ridurre odore e sapore sgradevoli degli aminoacidi liberi, gli esperimenti eseguiti presso IRET hanno consentito di dimostrare una migliore *compliance*, monitorata attraverso il profilo glicemico, di funzionalità renale, metabolismo e funzione dei muscoli scheletrici. Lo studio è stato pubblicato su una rivista scientifica "open-access" ("In Vivo Metabolic Responses to Different Formulations of Amino Acid Mixtures for the Treatment of Phenylketonuria (PKU)", Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(4), 2227; <https://doi.org/10.3390/ijms23042227>, fattore di impatto 6.208).

Questo studio è parte della traslazione clinica delle nuove formulazioni di aminoacidi per la terapia di pazienti con fenilchetonuria.





IRET

**FONDAZIONE IRET - L'OCCHIO DELLA
CONOSCENZA SUL CERVELLO - ONLUS**



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 13/12/2022

