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*.

Laboratorio	IRET
Area di specializzazione	Salute e Benessere
Referenti	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"

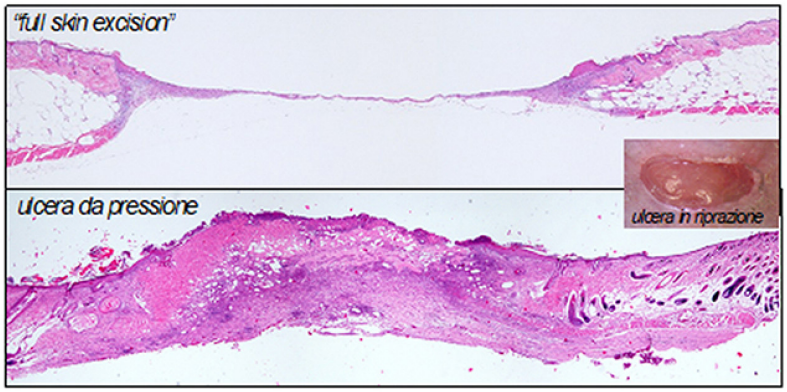


Fig. 2: Immagini microscopiche di ulcera ottenuta con modello "full skin excision" e "da pressione" (colorazione ematossilina-eosina). È inclusa un'immagine macroscopica di un'ulcera in fase riparativa.

Descrizione

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.

Aspetti innovativi

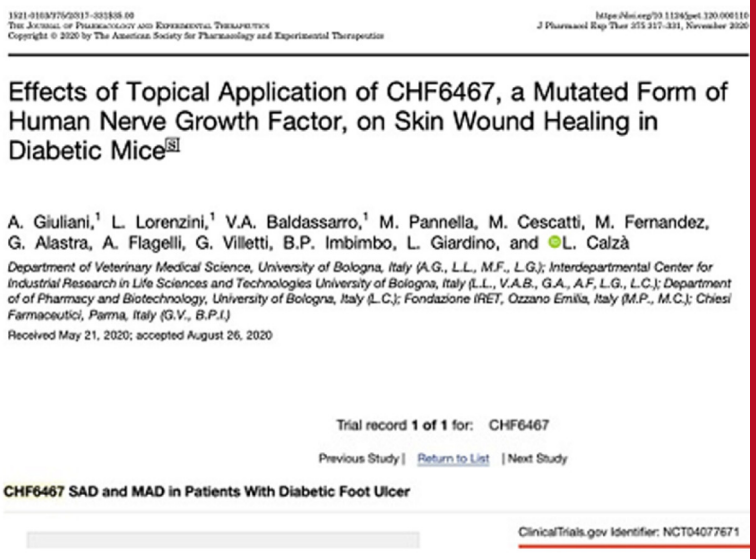
Le ferite cutanee di difficile guarigione rappresentano ancora un'emergenza medica, e portano in molti casi all'amputazione (es. nel piede diabetico), nonostante il grande *effort* di ricerca e di investimenti nel settore. Sono quindi molti i laboratori e le CRO che offrono servizio di test di terapie. 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*).

Applicazioni

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



1521-0103/375/2015-331838.00
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS
Copyright © 2020 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

https://doi.org/10.1124/jpet.120.000110
J Pharmacol Exp Ther 375:317–331, November 2020

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).

Partner coinvolti	Commissionato da Chiesi Farmaceutici S.p.A., con il coinvolgimento di CIRI-SDV e DIMEVET (UNIBO).
Tempi di realizzazione	6 mesi
Livello di maturità tecnologica	TRL 5 - tecnologia validata in ambiente rilevante
Valorizzazione applicazione	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".

Esempio di applicazione

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).

RETE ALTA TECNOLOGIA
EMILIA-ROMAGNA
HIGH TECHNOLOGY NETWORK

IRET

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



La Fondazione IRET ETS è un ente di ricerca scientifica in campo biomedico, dedicata allo studio delle malattie "senza cura" quali le degenerative e le lesioni del sistema nervoso centrale (sclerosi multipla, demenza di Alzheimer, demenze vascolari, atassie, malattia di Parkinson, lesioni traumatiche e lesioni vascolari di cervello e midollo spinale, dolore cronico). Svolge ricerca nei settori della neurologia, malattie rare e dismetaboliche, medicina rigenerativa, drug discovery, development e screening, terapie avanzate, ingegneria tissutale.
IRET dispone di una vasta esperienza nella modellistica *in vitro* (linee cellulari, cellule primarie e cellule staminali coltivate con tecniche 2D e 3D) e *in vivo* (animali transgenici, lesioni indotte chirurgiche, chimiche, immunologiche). La ricerca svolta ha lo scopo di individuare strategie innovative per contrastare il progredire di malattie, ripararne i danni, individuare le cause per prevenire la loro insorgenza. Dispone di una vasta facility per la sperimentazione animale (ratti e topi), provvista di sala operatoria e laboratori per lo studio di comportamenti complessi; laboratori di colture cellulari, di biologia molecolare, di proteomica. Dispone di una importante facility di microscopia avanzata e analisi computerizzata di immagini in 2D, 3D, 4D.
La Fondazione IRET ha siglato accordi di collaborazione alla ricerca con diversi dipartimenti dell'Università di Bologna e Ferrara e con aziende ospedaliere della Regione. IRET è inoltre convenzionata con il Montecatone Rehabilitation Institute di Imola e con l'Istituto ISMETT/Fondazione Ri.MED di Palermo.
La Fondazione IRET è la sede di Ozzano dell'Emilia del Tecnopolo di Bologna intitolata a Rita Levi-Montalcini.

Sito web	https://iret-foundation.org/home/
Direttore	Luciana Giardino
Data pubblicazione	25/11/2021