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"

Laboratorio	IRET
Area di specializzazione	Salute e Benessere
Referenti	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"

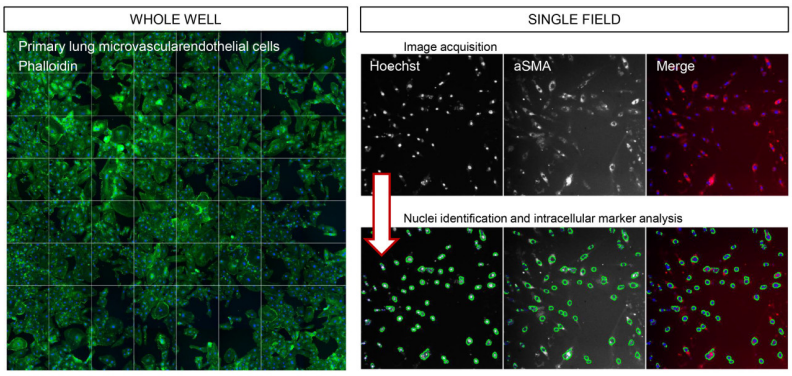


Fig. 2: Immagine della scansione della piastra di colture cellulari (cellule endoteliali capillari del polmone umano) e analisi di un marcatore di fibrosi (aSMA).

Descrizione

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.

Aspetti innovativi

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.

Applicazioni

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



International Journal of *Molecular Sciences*

MDPI

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

Fig. 3: Frontespizio pubblicazione scientifica

Partner coinvolti	APR Applied Pharma Research SA (Balerna, Svizzera) Relief Therapeutics group
Tempi di realizzazione	Per l'esempio di applicazione presentato: 4 mesi
Livello di maturità tecnologica	TRL 5 - tecnologia validata in ambiente rilevante
Valorizzazione applicazione	Le nuove formulazioni del prodotto sono in sperimentazione clinica. https://www.apr.ch/apr-pharma-products/medical-prescription/pku-golike-family/

Esempio di applicazione

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 TechnologyTM (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 - ETS



Sito web	https://iret-foundation.org/home/
Direttore	Luciana Giardino
Data pubblicazione	13/12/2022

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.