



Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca
Ufficio III

Rendiconto (Previsione) di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2015
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI, IRST IRCCS

Codice fiscale: 03154520401

Indirizzo sede legale: Via Piero Maroncelli 40, 47014 Meldola (FC)

Referenti (nominativo, telefono, e.mail) Annalisa Volpi, tel. 0543 739267;

ufficio.ricerca@irst.emr.it

Attività: Sviluppo e validazione di nanosistemi innovativi per la terapia antitumorale (codice interno L2P1313)

Si stima che in Italia vengano diagnosticati 365.800 nuovi casi di tumore all'anno. Mentre gli ultimi dati relativi ai decessi attribuibili a tumore stimano 176.200 casi all'anno (rapporto AIOM 2016). La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore primitivo non avanzato alla diagnosi è attorno all'85% mentre quella dei pazienti con metastasi cala al 18%.

La manifestazione clinica della metastasi rappresenta il completamento di un percorso che solo poche cellule tumorali sono capaci di portare a compimento ed è frutto di svariati step che comprendono: l'invasività locale, la sopravvivenza nel circolo ematico, il tropismo per determinati distretti a seconda delle caratteristiche intrinseche del tumore primitivo ed infine l'adattamento ad un nuovo microambiente e lo sviluppo di una lesione secondaria.

L'insorgenza della metastasi rappresenta il fallimento delle attuali terapie oncologiche.

La nanotecnologia offre strategie efficaci per superare gli svantaggi delle terapie impiegate ad oggi nel setting (neo)adiuvante e metastatico come la scarsa solubilità e la tossicità dei principi attivi mediante l'utilizzo di formulazioni di farmaci in vettori nanometrici. A questo riguardo risultano sempre più emergenti i sistemi a rilascio modificato del farmaco, che impiegando una tecnologia abile alla somministrazione di molecole farmaceutiche, modificandone il profilo di rilascio, di assorbimento, di distribuzione, di eliminazione, risultano in grado di diminuire la tossicità della terapia ed aumentare la sua efficacia come anche la *compliance* del paziente.

Il progetto proposto consiste nello sviluppo e nella validazione di nanosistemi innovativi ingegnerizzati in superficie con anticorpi monoclonali abili alla veicolazione ed al direzionamento di farmaci chemioterapici per la terapia dei tumori solidi dell'adulto e delle loro metastasi. Tra gli anticorpi utilizzati vi sarà l'enzima lisil ossidasi (LOX) che è risultato essere coinvolto nella formazione della nicchia pre-metastatica polmonare e ossea nel tumore della mammella.

Lo studio si articolerà nelle seguenti fasi:

1) Sviluppo del farmaco: i nanovettori a base nanoparticellare e/o liposomiale saranno sintetizzati e successivamente funzionalizzati in superficie con anticorpi monoclonali. Un volta allestiti saranno opportunamente caratterizzati dal punto di vista chimico fisico applicando metodiche di scattering, microscopiche e spettroscopiche, per ottenere informazioni circa il diametro, la distribuzione dimensionale, la carica superficiale, la morfologia e la composizione. Verrà inoltre confermata l'effettiva ingegnerizzazione superficiale con gli anticorpi monoclonali e ne verrà determinata la frazione covalentemente coniugata. Infine verrà caratterizzata l'efficienza percentuale del caricamento del farmaco e il suo rilascio nel tempo. Una volta ottimizzata la

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

procedura di sintesi si potrà impiegare per lo sviluppo di nuove formulazioni farmaceutiche ingegnerizzate con differenti substrati.

2) Studio in vitro: l'efficacia dei nanosistemi verrà testata su linee cellulari di tumori solidi o su colture primarie derivanti da pazienti coltivate in monostrato e in scaffold tridimensionali. Le analisi in vitro permetteranno di valutare l'effettiva stabilizzazione del composto farmaceutico nei sistemi a rilascio modificato, il rilascio del farmaco al sito bersaglio e di valutare la risposta delle differenti linee cellulari al trattamento. Verrà inoltre investigato il meccanismo d'azione esplicito dal composto farmaceutico mediante lo studio del profilo genetico e molecolare delle colture trattate.

3) Studio in vivo: la validazione dell'efficacia della formulazione nanometrica confrontata allo standard terapeutico verrà confermata nel modello del pesce zebra (Danio rerio) e in modelli murini mediante l'utilizzo di linee cellulari e colture primarie derivanti da prelievi bioptici di pazienti. Gli esperimenti in vivo permetteranno di investigare l'effettiva capacità del farmaco nel ridurre il tumore, la sicurezza del nanosistema ed anche la sua biodistribuzione nei tessuti. L'imaging dei nanosistemi derivatizzati avverrà mediante l'analisi confocale; infine attraverso la microscopia intravitale sarà possibile seguire la biodistribuzione in tempo reale dei nanovettori opportunamente ingegnerizzati con sonde fluorescenti.

L'ipotesi del progetto è che la nanoparticella sviluppata possa migliorare significativamente le prospettive di impiego clinico e l'efficacia della terapia dei pazienti affetti da tumori solidi e da loro metastasi.

Data di inizio progetto: 02/01/2018
Data di fine progetto: 31/12/2020

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	81.000,00	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, ecc.)	56.754,37	56.754,37
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		
Altro (indicare quali)		
TOTALE	137.754,37	56.754,37

Data 16/01/2018

Il Direttore Generale

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Direttore Generale

Istituto Scientifico Romagnolo
 Studio e Cura Tumori (I.R.S.T.) Srl IRCCS
 Direttore Generale
 Dott. Giorgio Martelli

Istituto Scientifico Romagnolo
 Studio e Cura Tumori (I.R.S.T.) Srl IRCCS
 Direttore Generale
 Dott. Giorgio Martelli

Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca

Descrizione dell'AOO: D.G. per la ricerca

Ai sensi dell'articolo 22 del c.d. Codice dell'Amministrazione digitale (D.lgs. n.82/2005 e s.m.i.), si attesta che il presente documento è copia informatica di documento originale analogico di 2 pagine, tenuto presso l'AOO

AOODGRIC