

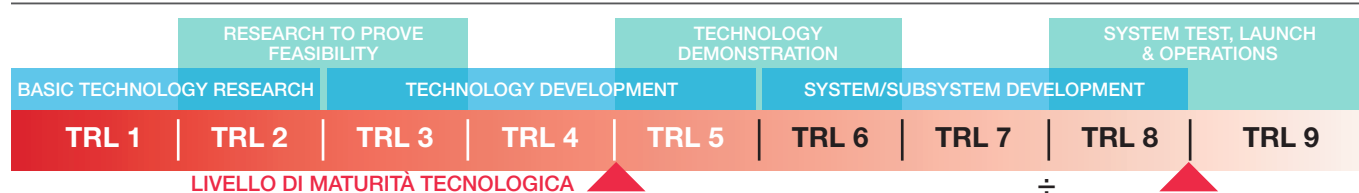
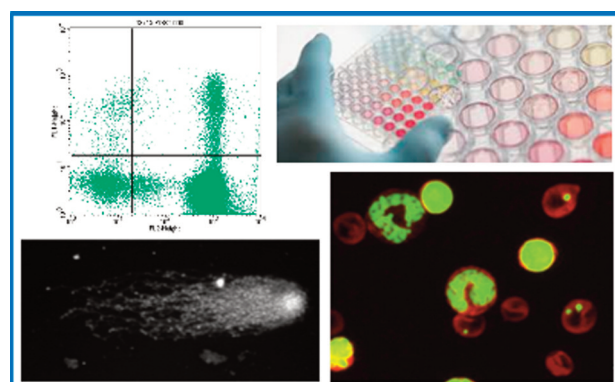
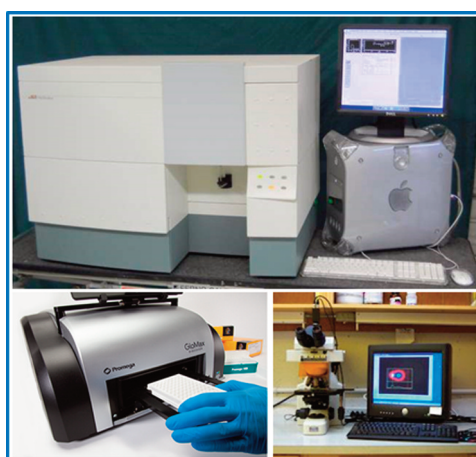
APPROCCIO INTEGRATO AD ALTE PRESTAZIONI PER LA VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA E FUNZIONALE DI PRINCIPI ATTIVI E MISCELE COMPLESSE DI USO ALIMENTARE

Aspetti innovativi e relativi benefici | sviluppo e integrazione di test di genotossicità e analisi multiparametriche di funzionalità cellulare in modelli avanzati di colture in vitro per screening tossicologici ad alte prestazioni di principi attivi e miscele complesse. Sviluppo e applicazione di un approccio innovativo all'utilizzo di modelli murini per la caratterizzazione del pericolo e la stima dei rischi associati ad esposizioni alimentari a sostanze potenzialmente nocive: analisi di danno genotossico a livelli multipli di complessità, DNA, gene, cromosoma; integrazione di test di tossicità/genotossicità organo-specifici nei test convalidati di tossicità subcronica, per ottimizzare il rapporto costi-benefici associato all'uso di modelli animali.

Utilizzo | consulenza ad imprese produttrici di integratori alimentari e fitocomposti per:

- contribuire alla valutazione della sicurezza di estratti vegetali o di biomolecole ottenute da scarti vegetali utilizzati come fitoterapici o nutraceutici attraverso la caratterizzazione della potenziale attività genotossica e citotossica.
- contribuire a determinare le proprietà funzionali (attività antiossidante e antimutagena) di estratti vegetali proposti come integratori alimentari.

Attività svolte e in corso | Il Laboratorio Biosicurezza e Stima del Rischio di ENEA fornisce servizi di consulenza alle imprese per la valutazione tossicologica di estratti vegetali. Attualmente partecipa ad un progetto finanziato dall'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) mirante alla caratterizzazione della tossicità di micotossine alimentari. All'interno di un progetto finanziato nell'ambito del 7° Programma Quadro della Comunità Europea, partecipa ad uno studio per la determinazione della tossicità di nanoparticelle utilizzate in ambito alimentare.



Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile
www.enea.it

Dipartimento Sostenibilità dei Sistemi Produttivi e Territoriali
Divisione Tecnologie e Metodologie per la Salvaguardia della Salute
Laboratorio Biosicurezza e Stima del Rischio
Referenti: Francesca Pacchierotti - francesca.pacchierotti@enea.it
Eugenia Cordelli - eugenia.cordelli@enea.it

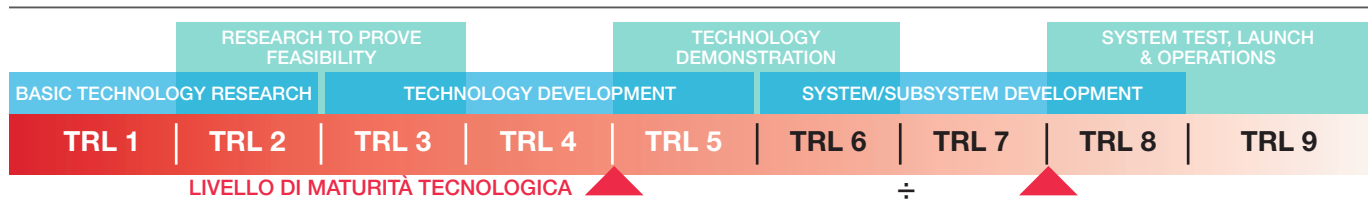
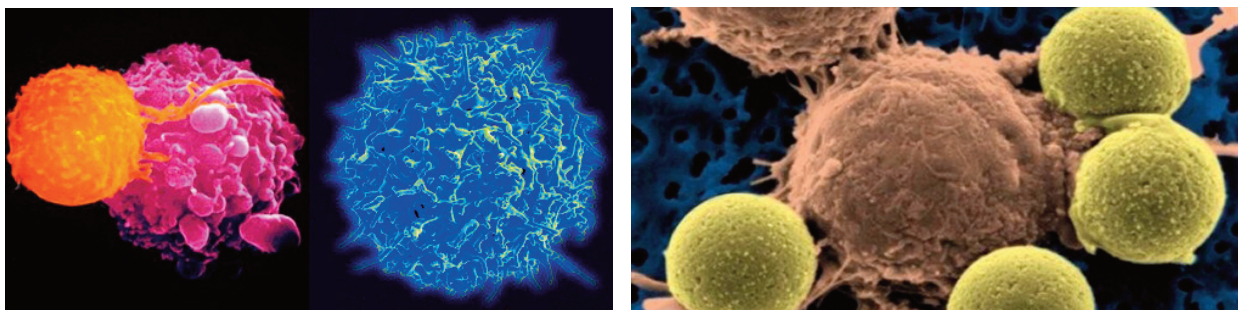
SVILUPPO E VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ IMMUNO-MODULANTE DI PRODOTTI BIOTECNOLOGICI, PICCOLE MOLECOLE ED ALTRI IMMUNO-TERAPEUTICI

Aspetti innovativi e relativi benefici | Da diversi anni, lo sviluppo di farmaci innovativi trae vantaggio dal modello di *open innovation* che vede Enti di Ricerca e industria condividere capacità e *know-how*. L'immunologia rappresenta una delle aree di maggior interesse per l'industria farmaceutica *biotech* e delle piccole molecole di sintesi. L'ENEA dispone di competenze, conoscenze e modelli sperimentali che possono essere messi al servizio di industrie farmaceutiche ed altri *stakeholder* di settore per lo sviluppo di farmaci immunomodulanti utilizzando e/o sviluppando saggi innovativi con procedure traslate dalla ricerca di base. ENEA sostiene inoltre il trasferimento tecnologico verso le aziende dove, saggi sviluppati da ENEA, possono essere implementati aderendo alle procedure GLP e/o GMP.

Utilizzo | Imprese del settore farmaceutico, incluse PMI, e altri stakeholders di settore per

- valutazione degli effetti immunologici di farmaci di sintesi e biofarmaceutici;
- valutazione degli effetti immuno-modulanti di prodotti di origine naturale;
- valutazione degli effetti terapeutici di farmaci in modelli sperimentali di patologie immunomediate;
- sviluppo di saggi innovativi con procedure traslate dalla ricerca di base.

Attività svolte e in corso | L'ENEA fornisce attività di supporto alle aziende per la valutazione di prodotti per l'immunoregolazione e l'immunoterapia. Collaborazioni con aziende farmaceutiche e CRO sono in corso e/o sono già state condotte per valutare l'attività di prodotti biologici e biotecnologici così come di piccole molecole di sintesi per la modulazione delle funzioni del sistema immunitario utilizzando sistemi *in vitro*, *in vivo* e modelli pre-clinici.



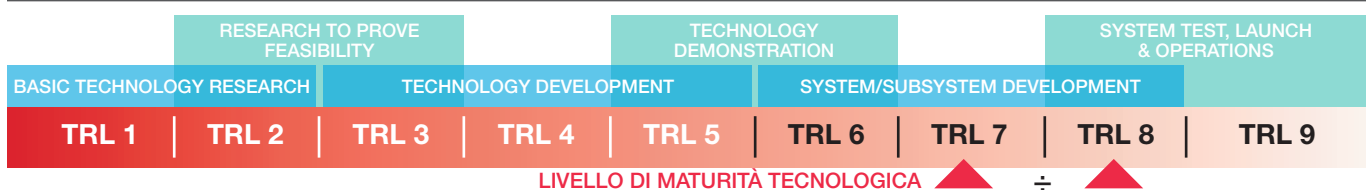
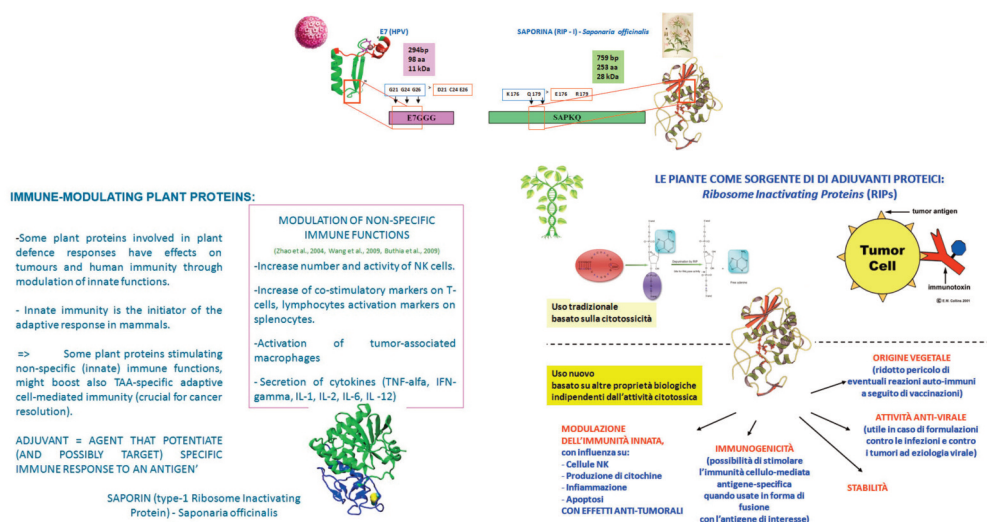
CHIMERE GENETICHE TRA SEQUENZE VEGETALI E ANTIGENI VIRALI E/O TUMORALI: IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI ASSOCIATI ALLE INFEZIONI DAL VIRUS DEL PAPILLOMA UMANO (HPV)

Aspetti innovativi e relativi benefici | Diversi tumori sono imputabili ad infezione da virus del papilloma umano (HPV). HPV è l'agente causale del tumore del collo dell'utero, di molti tumori ano-genitali e di alcuni tumori della regione testa-collo per i quali non esiste una terapia specifica e risolutiva. La presenza in questi tumori di antigeni derivati dal virus (es. oncoproteine E7 ed E6) offre ampie prospettive di terapie mirate.

La tecnologia* si basa su un vaccino genetico in cui il gene di E7 è fuso con quello codificante una variante della proteina vegetale 'saporina' di *Saponaria officinalis*. L'effetto è una migliore presentazione dell'antigene tumorale al sistema immunitario, che determina la regressione delle lesioni cancerose in due modelli murini differenti (di cui uno ortotopico per i tumori testa-collo), in particolare dopo somministrazione intra-tumore.

Utilizzo | L'immunoterapia anti-cancro è in uso clinico da pochi anni con sorprendenti risultati. Essendo circa il 5% di tutti i tumori imputabile ad infezione da HPV, ed essendo disponibili sul mercato solo due vaccini preventivi, si ipotizza che il mercato di riferimento per le imprese farmaceutiche produttrici di vaccini terapeutici potrebbe essere rappresentato da centinaia di milioni di persone. In particolare nei Paesi in via di sviluppo, in assenza di procedure di screening e sorveglianza, l'immunoterapia può essere il modo più efficace per arginare la malattia. La tecnologia, collocata nell'area dell'immunoterapia dei tumori da infezione da HPV, è concettualmente estendibile ad altri tumori con un antigene specifico associato.

Attività svolte e in corso | Combinazioni con immuno-, radio-, chemio-terapia. Studio dei meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'attività del vaccino. Studio della validità del vaccino in forma proteica prodotta in sistemi vegetali. *Brevetto europeo ENEA, IFO/IRE, Università dell'Aquila, Franconi R., Massa S., Venuti A., Spanò L. 'Vaccines based on genetic chimera of viral and/or tumoral antigens and plant proteins'. EP n. 2456785 Notifica in Italia, Francia, Germania.



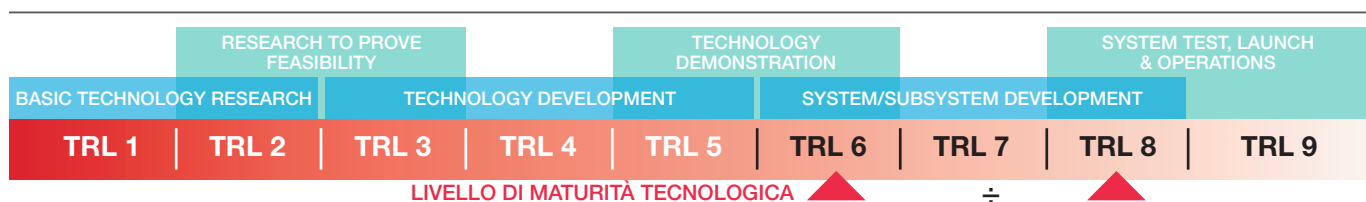
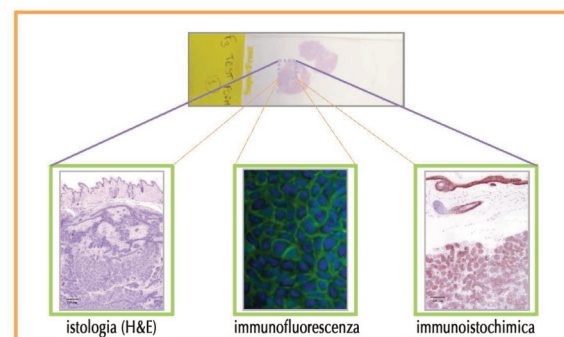
NUOVE STRATEGIE DI RICERCA E SVILUPPO PER OTTENERE FARMACI EFFICACI NELLA CURA DEI TUMORI E DIAGNOSI DI PATOLOGIE AD ALTO IMPATTO SOCIALE

Aspetti innovativi e relativi benefici | Valutazione dell'attività antitumorale di piccole molecole sintetiche mediante la creazione e lo studio di modelli murini (*e.g.*, topi immunodepressi trapiantati con cellule ingegnerizzate e/o tumorali) per l'identificazione di bersagli molecolari per farmaci "intelligenti" in grado di migliorare l'indice terapeutico della patologia oggetto dello studio. Valutazione dei potenziali rischi per l'uomo: tossicità acuta e subacuta, determinazione della dose massima tollerata.

Utilizzo | Riproduzione *in vivo* delle alterazioni molecolari (nuove e/o già note) individuate nei tumori umani mediante la creazione e lo studio di modelli murini.

Sviluppo di nuovi farmaci in grado di inibire e/o modulare le attività biologiche indotte dalle alterazioni geniche individuate. Sviluppo di conoscenze di base, metodologie, procedure e tecnologie per il trasferimento al Servizio Sanitario Nazionale e all'industria del settore di prodotti, farmaci e sistemi d'avanguardia per terapia di patologie ad alto impatto sociale.

Attività svolte e in corso | Individuazione di nuove strategie terapeutiche che abbiano come bersaglio le cellule staminali per impedire/limitare la crescita/disseminazione delle cellule tumorali. Progettazione ed esecuzione di test tesi a valutare il potenziale biologico di molecole naturali e di dispositivi farmaceutici nella prevenzione degli effetti collaterali a livello cutaneo della radioterapia dei tumori. Sviluppo di terapie radianti innovative e in combinazione con farmaci. Collaborazioni consolidate con l'industria farmaceutica e biotecnologica nazionale per l'esecuzione di test preclinici di farmaci antitumorali su sistemi modello *in vivo*.



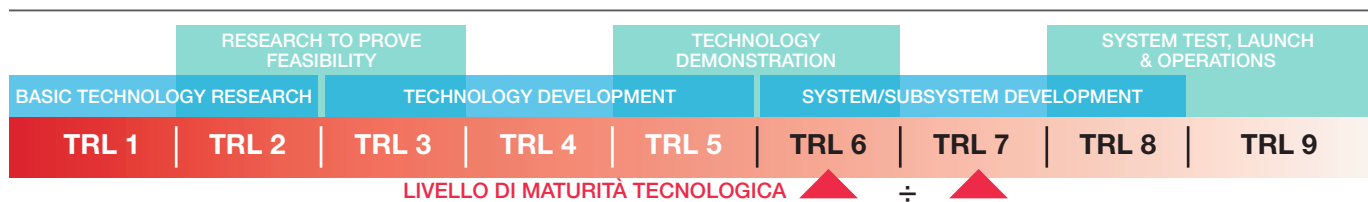
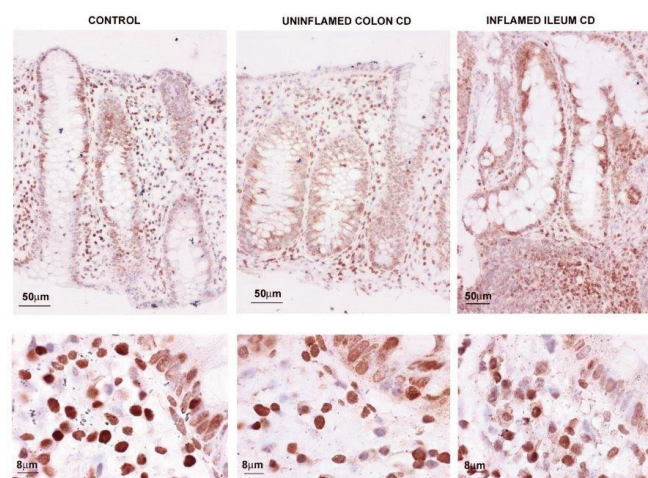
PATOLOGIE INFIAMMATORIE DEL TRATTO GASTRO INTESTINALE: SVILUPPO DI NUOVI BIOMARCATORI E DISPOSITIVI MEDICI IN UNA RETE PUBBLICO-PRIVATO

Aspetti innovativi e relativi benefici | Individuazione e caratterizzazione di nuovi biomarcatori di patologie infiammatorie croniche dell' apparato gastro-enterico in sostituzione di metodi diagnostici altamente invasivi e costosi. Individuazione e caratterizzazione di dispositivi medici (molecole aventi natura non farmacologica) da utilizzare per il trattamento di patologie infiammatorie intestinali e extraintestinali al fine di ridurre l'uso di farmaci altamente tossici.

Utilizzo

- messa a punto di kit diagnostici e prognostici da commercializzare;
- messa a punto di dispositivi medici da commercializzare in sostituzione o affiancamento alle terapie farmacologiche;

Attività svolte e in corso | Molte patologie infiammatorie croniche, in particolare quelle riguardanti l'apparato gastro-enterico, sono in grande aumento negli ultimi anni, specie in età pediatrica. Esse prevedono l'impiego di farmaci con effetti collaterali importanti. Sono in corso ricerche, in collaborazione con il Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria e Il Dipartimento di Biotecnologie cellulari ed Ematologia della Sapienza Università di Roma e con imprese nazionali (Italchimici S.P.A., DMG S.r.l., Italdevice S.r.l.) mirate a identificare e caratterizzare molecole con spiccate proprietà anti-infiammatorie, ma prive di effetti dannosi per la salute del paziente, che possano essere utilizzate in aggiunta e in sostituzione alle terapie convenzionali. Un'altra linea di ricerca riguarda la individuazione di biomarcatori fecali di infiammazione, da utilizzare per la diagnosi e il monitoraggio delle patologie infiammatorie croniche dell' intestino in sostituzione degli attuali metodi diagnostici altamente invasivi. In passato sono state identificate proteine che possono essere utilizzate come buoni biomarcatori fecali di infiammazione intestinale (HMGB1) e molecole con spiccate attività anti-infiammatorie (acido glicirretico, olio di krill).



PROTEINE ED ONCOPROTEINE VIRALI RICOMBINANTI PER LO SVILUPPO DI NUOVI KIT PER LA DIAGNOSI DI TUMORI CORRELATI AL VIRUS DEL PAPPILLOMA UMANO (HPV)

Aspetti innovativi e relativi benefici (con riferimento alle tecnologie più comuni) | Il virus del papilloma umano è l'agente causale del tumore del collo dell'utero ed è implicato in alcuni tumori anali e del cavo orale.

La sovra-espressione delle oncoproteine E6 ed E7 è necessaria per la progressione verso lo sviluppo tumorale e questo offre l'opportunità di sviluppare test per distinguere le infezioni transitorie da quelle orientate verso il processo di carcinogenesi. Di recente, la proteina E6 di HPV16 è stata identificata come un biomarcatore precoce in quanto la presenza di anticorpi contro di essa antecede di 10 anni la diagnosi di tumori orofaringei.

Il nostro obiettivo è lo sviluppo di nuovi kit diagnostici, affidabili, di rapida e semplice esecuzione, a basso costo, per la diagnosi precoce dei tumori associati a HPV (circa 5% di tutti i tumori a livello globale).

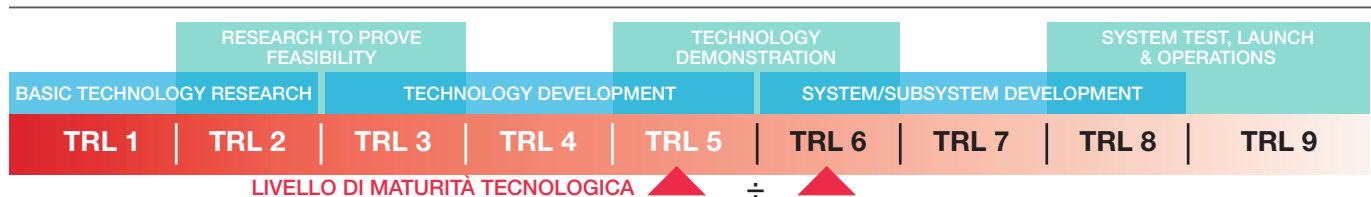
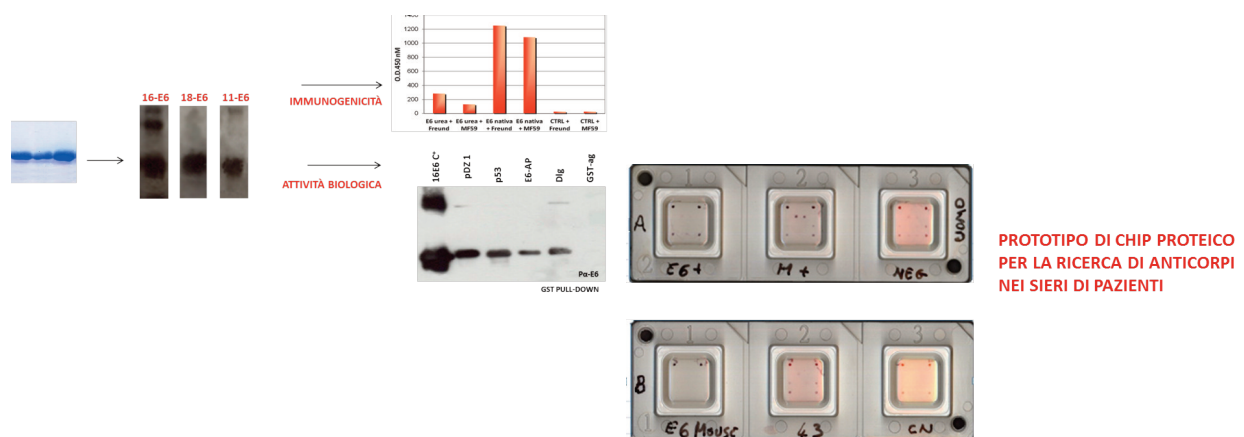
Utilizzo | L'oncoproteina E6 in forma ricombinante è estremamente difficile da produrre. Abbiamo sviluppato una nuova procedura* per ottenere la proteina E6 (di HPV-16, -18, -11) priva di mutazioni, in condizioni native, in forma stabile, solubile, biologicamente attiva.

Le proteina E6 ed E7, con altre proteine di HPV prodotte nel nostro laboratorio, possono servire per lo sviluppo di nuovi kit diagnostici nonché di anticorpi altamente specifici, ancora assenti in commercio.

Attività svolte e in corso | Le oncoproteine E6 ed E7 del papillomavirus umano sono state immobilizzate su un prototipo di chip per l'identificazione di anticorpi da pazienti (progetto 'Biotecnoform', 'Sviluppo di Metodi Diagnostici per l'Identificazione di malattie infettive Virali ed Emergenti').

Nel 2012: approvazione progetto 'CHP-Chip proteomico per HPV: Realizzazione di Prototipi di Diagnostica Avanzata', FILAS (Finanziaria Laziale di Sviluppo, Prot 1067- CUP F57112000120009. Finanziamento perduto per il ritiro di uno dei partner industriali, acquisito da una società indiana).

*Brevetto Italiano n° 1379103 (30/08/2010): Franconi R., & Illiano E. (2007). 'Proteina E6 di HPV ricombinante, solubile e in forma biologicamente attiva, procedimento per la sua preparazione, usi e vaccini terapeutici che la comprendono.'



TECNOLOGIE ELETTROMAGNETICHE PER LA SALUTE

Aspetti innovativi e relativi benefici | Il crescente sviluppo e la diffusione di tecnologie basate sui campi elettromagnetici apre interessanti prospettive per applicazioni biomediche negli ambiti della diagnostica e della terapia clinica. L'ENEA dispone di metodologie e competenze multidisciplinari e di alta specializzazione necessarie allo sviluppo, l'ottimizzazione e il controllo di qualità di nuovi prodotti e protocolli: dalla modellistica *in silico* fino alla sperimentazione pre-clinica. Nello specifico, l'ENEA dispone di una piattaforma integrata (modelli *in silico* e sistemi sperimentali) per lo sviluppo tecnologico, la modellistica e l'analisi predittiva nonché il collaudo di dispositivi elettromagnetici per applicazioni biomediche.

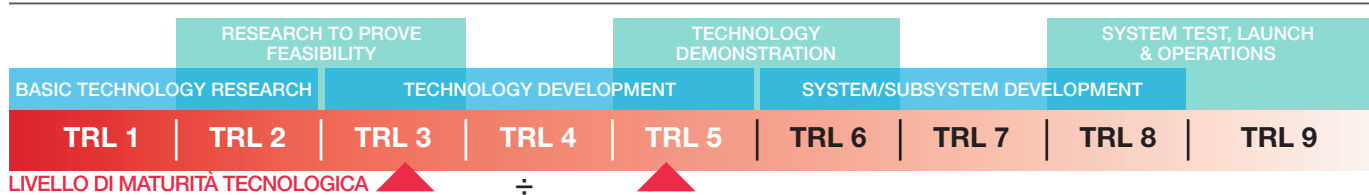
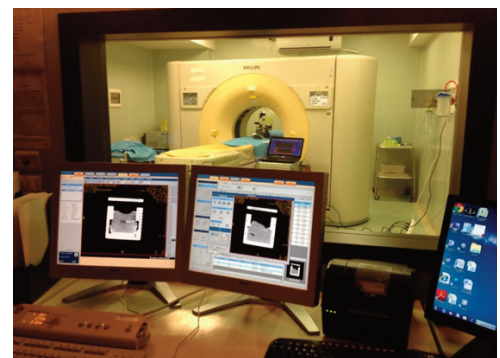
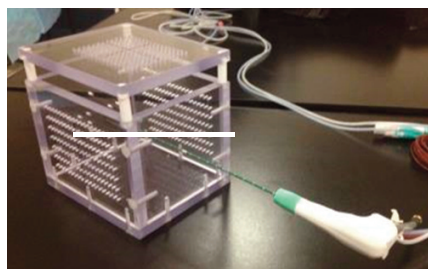
Utilizzo

- Sviluppo e collaudo di dispositivi elettromagnetici per applicazioni biomediche;
- Supporto alla definizione di protocolli clinici e piani di trattamento;
- Modellistica *in silico* e analisi predittiva;
- Sperimentazione pre-clinica;
- Misure e controlli non distruttivi;
- Controlli di qualità.

Attività svolte e in corso | Supporto allo sviluppo e caratterizzazione sperimentale di un'antenna interstiziale innovativa per termoablazione a microonde - oggi utilizzata in diverse strutture ospedaliere nel mondo - nell'ambito di un progetto di ricerca industriale finanziato da FILAS-Regione Lazio.

Collaborazione con strutture ospedaliere nazionali e industrie del settore biomedico per lo sviluppo di dispositivi e protocolli diagnostici e terapeutici e per la definizione di piani di trattamento.

Consulenza alla pubblica amministrazione.



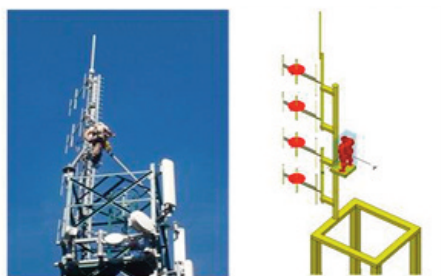
VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE A CAMPI ELETTROMAGNETICI ATTRAVERSO TECNICHE RADIOMETRICHE E DI DOSIMETRIA SPERIMENTALE E NUMERICA

Aspetti innovativi e relativi benefici | Gli ultimi anni hanno visto un aumento delle tecnologie basate sui campi elettromagnetici (CEM) sia nell'utilizzo quotidiano che in campo professionale. La valutazione dell'esposizione occupazionale rappresenta un problema di notevole interesse e di forte impatto industriale, in quanto il datore di lavoro è obbligato alla valutazione del rischio (D.lgs 81/2008). I limiti previsti per la protezione dei lavoratori sono fissati dalla recente Direttiva Europea 2013/35/EU del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'Unione Europea, che dovrà essere recepita dagli stati membri entro il 1 Luglio 2016. Una accurata valutazione del rischio deve tener conto non solo della valutazione dell'esposizione, ma deve passare, se possibile, attraverso la definizione di procedure adeguate per l'utilizzo di dispositivi, al fine di evitare un impatto negativo su pratiche professionali ad alto impatto tecnologico. ENEA ha sviluppato idonee metodologie per la valutazione dell'esposizione ai campi elettromagnetici in tutti gli intervalli di frequenza di interesse sociale. Tali metodologie prevedono l'utilizzo di misure radiometriche dell'esposizione e, quando necessario, di valutazioni dosimetriche eseguite attraverso la analisi del campo elettrico indotto all'interno del soggetto esposto, avvalendosi di codici di calcolo per simulazione elettromagnetica.

Utilizzo |

- Supporto alle imprese e alla pubblica amministrazione nella valutazione del rischio da esposizione ai campi elettromagnetici;
- Misure e controlli non distruttivi;
- Controlli di qualità.

Attività svolte e in corso | Messa a punto di procedure per la valutazione dell'esposizione professionale e/o ambientale. Collaborazione con strutture ospedaliere nazionali per la valutazione dell'esposizione professionale ai CEM in ambiente sanitario, con particolare attenzione agli ambienti di risonanza magnetica. Consulenza alla pubblica amministrazione.



(a) scenario di esposizione occupazionale a frequenze multiple
(b) modello di simulazione

