

TERAPIE MEDICHE AVANZATE (A000211)

1. lingua insegnamento/language

Italiano.

2. contenuti/course contents

Coordinatore/Coordinator: Prof. SCALDAFERRI FRANCO

Anno Accademico/Academic Year: 2022/2023

Anno di corso/Year Course: I anno

Semestre/Semester: II semestre

CFU/UFC: 8

Moduli e docenti incaricati /Modules and lecturers:

- FARMACI BIOTECNOLOGICI E BIOSIMILARI (A000238) - 2 cfu - ssd BIO/14

Prof. Cinzia Dello Russo

- IMMUNOLOGIA ED APPLICAZIONI DELL'IMMUNOTERAPIA (A000239) - 3 cfu - ssd MED/04

Prof. Antonella Sistigu

- TERAPIA A BERSAGLIO MOLECOLARE IN ONCOLOGIA (A000240) - 1 cfu - ssd MED/06

Prof. Emilio Bria

- TERAPIE BIOTECNOLOGICHE SPERIMENTALI IN CARDIOLOGIA (A000241) - 1 cfu - ssd MED/11

Prof. D'Amario Domenico

- TERAPIE BIOTECNOLOGICHE SPERIMENTALI IN MEDICINA INTERNA E GASTROENTEROLOGIA (A000242) - 1 cfu - ssd MED/12

Prof. Franco Scaldaferri, Prof. Valentina Petito

3. testi di riferimento/bibliography

- Farmaci biotecnologici e biosimilari

E. Vegeto, A. Maggi, P. Minghetti. Farmaci biotecnologici – aspetti farmacologici e clinici. Casa Editrice Ambrosiana. 2019. (TESTO CONSIGLIATO)

F. Clementi e G. Fumagalli. Farmacologia generale e molecolare. V Edizione – 2018 – Casa Editrice EDRA (TESTO PER ULTERIORE CONSULTAZIONE)

- Immunologia ed applicazioni dell'Immunoterapia:

Cellular and Molecular Immunology, 9th Edition Authors: Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai (TESTO CONSIGLIATO)

Cancer Immunotherapy Principles and Practice Authors: Lisa H. Butterfield, Howard L. Kaufman, Francesco M. Marincola (TESTO PER ULTERIORE CONSULTAZIONE)

- Terapia a bersaglio molecolare in Oncologia:

Bianco R, De Placido S, Tortora GP, Conte P. Core Curriculum - Oncologia clinica. Mcgraw-hill - Edizione: II 2015

- Terapie biotecnologiche sperimentali in cardiologia:

Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Undicesima edizione (TESTO CONSIGLIATO)

- Terapie biotecnologiche sperimentali in medicina interna e gastroenterologia:

Mazzella, Milani, Sturniolo. Unigastro - Manuale di Gastroenterologia - Edizione 2016 - 2019 - A cura del Coordinamento Nazionale Docenti Universitari di Gastroenterologia. Editrice Gastroenterologica Italiana. (TESTO CONSIGLIATO)

Gasbarrini, Rossi. Trattato di medicina interna. Edizione 2011- Editore: Verduci (TESTO PER ULTERIORE CONSULTAZIONE)

4. obiettivi formativi/learning objectives

Il corso integrato mira ad approfondire la conoscenza specialistica delle moderne tecnologie per lo sviluppo di terapie mediche avanzate per il trattamento delle principali patologie umane.

Al termine del corso integrato lo studente dovrà dimostrare di avere acquisito i seguenti obiettivi:

Conoscenza e capacità di comprensione - *dimostrare di conoscere e saper comprendere le caratteristiche generali delle componenti umorali e cellulari del sistema immunitario; i principali aspetti regolatori che caratterizzano lo sviluppo di farmaci biotecnologici e di farmaci biosimilari; i principi generali che regolano la trascrizione genica e relativa modulazione farmacologica; il meccanismo di azione e l'uso come agenti terapeutici di oligonucleotidi antisenso e siRNA; i principali aspetti di farmacogenetica e farmacogenomica che si applicano allo sviluppo di farmaci e terapie personalizzate; il posizionamento clinico/farmacologico del farmaco biotecnologico nell'armamentario terapeutico, con particolare riferimento al "clinical need" specifico di ciascuna patologia di interesse (in particolare Malattia di Crohn, Colite Ulcerosa); le moderne terapie a bersaglio molecolare in oncologia utilizzate sulla base di profili genomici, e le prospettive prognostiche che queste determinano; ruolo di mRNA, Epigenetica e microbiota in cardiologia*

Conoscenza e capacità di comprensione applicate – *dimostrare di sapere interpretare e comprendere adeguatamente i risvolti applicativi di studi clinici che portano alla approvazione per l'uso clinico di farmaci biotecnologici e biosimilari ed immunoterapici, unitamente alle principali problematiche relative allo sviluppo di questi farmaci, e della modulazione selettiva di pathways molecolari di interesse per le patologie presentate. Inoltre dovrà conoscere i principali "trial clinici" registrativi dei farmaci biotecnologici di interesse, con particolare riferimento a disegno dello studio, outcomes, limiti e applicazioni dello studio stesso, nonché le modalità di sviluppo in tutte le fasi di ricerca delle terapie a bersaglio molecolare in oncologia, i possibili scenari di sviluppo futuro, e i loro risvolti applicativi sottolineandone le potenzialità traslazionali.*

Autonomia di giudizio - *sapere integrare le conoscenze e le competenze apprese per*

valutare dati a supporto dell'impiego in clinica di farmaci biotecnologici e bio-marcatori 3 farmacogenomici, e per selezionare le opportune terapie oncologiche a bersaglio molecolare in funzione di profili diagnostici/prognostici e genomici di malattia, con particolare attenzione allo sviluppo di protocolli terapeutici innovativi.

Abilità comunicative – *saper comunicare in modo chiaro e privo di ambiguità, utilizzando correttamente il linguaggio tecnico, le proprie conclusioni nonché le conoscenze e la ratio a esse sottese a interlocutori specialisti e non specialisti.*

Capacità di apprendere – *essere in grado di aggiornarsi e di ampliare le proprie conoscenze attingendo in maniera autonoma a testi, articoli scientifici e piattaforme online (NCBI, EMA, FDA, clinicaltrials.gov). Deve acquisire in maniera graduale la capacità di seguire seminari specialistici, conferenze, master etc.*

5. prerequisiti/PREREQUISITES

E' necessario che gli studenti abbiano acquisto le conoscenze relative alle discipline di base previste nei corsi di laurea triennale propedeutici a questa classe di laurea, con particolare riferimento a: Farmacologia generale, Tossicologia, Biochimica, Biologia Molecolare, Microbiologia, Immunologia, Patologia generale e clinica.

Inoltre, lo studente dovrà aver superato gli esami di profitto dei seguenti corsi del primo semestre: Basi Molecolari di Malattia, Biotecnologie Molecolari.

6. metodi didattici/teaching methods

La metodologia didattica si basa su lezioni frontali erogate fornendo sia gli elementi di base delle varie discipline che le prospettive applicative. Le lezioni si basano su modalità interattive, integrando alla didattica standard attività improntate all'apprendimento attivo, quali: "problem based learning", "self-learning", "studio ed interpretazione di trial clinici".

Se si renderà nuovamente necessario, a causa dell'emergenza sanitaria COVID-19, a didattica frontale sarà svolta mediante piattaforme digitali messe a disposizione dall'Ateneo stesso (blackboard, teams, etc...).

I metodi didattici utilizzati in questo corso sono disegnati per consentire allo studente di perseguire gli obiettivi formativi, in virtù delle seguenti caratteristiche:

Conoscenza e capacità di comprensione - la didattica frontale tratterà sistematicamente tutti gli argomenti elencati nel programma di seguito dettagliato, soffermandosi sugli aspetti più rilevanti ed imprescindibili, in modo da fornire agli studenti il quadro completo degli argomenti integrati ed il corretto metodo di studio per rafforzare le conoscenze teoriche e traslazionali.

Conoscenza e capacità di comprensione applicate – Applying knowledge and understanding (Dublino 2): il ricorso ad esempi pratici, esercitazioni in aula e "case study" consente agli studenti di apprendere le potenzialità applicative degli argomenti trattati.

Autonomia di giudizio - Making judgements (Dublino 3): - i metodi di apprendimento attivo

implementati in questo corso sono concepiti per consentire allo studente la capacità di formulare concetti ed idee in maniera autonoma.

Abilità comunicative – Communication skills (Dublino 4): i metodi di apprendimento attivo e la costante interazione con il docente durante le lezioni frontali saranno condotte in maniera da consentire allo studente la progressiva acquisizione di abilità comunicative mirate all'esposizione di argomenti di biologia applicata alla ricerca traslazionale e le problematiche della ricerca preclinica e clinica con la corretta terminologia scientifica, nonché all'esposizione di argomenti relativi all'impiego in clinica di farmaci biotecnologici e biomarcatori farmacogenomici, terapie oncologiche a bersaglio molecolare, profili diagnostici/prognostici e genomici di malattia con la corretta terminologia scientifica. Allo studente verranno fornite nozioni di immunologia applicata ai tumori per approfondire la conoscenza delle applicazioni cliniche (immunoterapia) e coniugare conoscenze teoriche e capacità operative in ambito preclinico.

Capacità di apprendere – Learning skills (Dublino 5)l'utilizzo di materiale didattico integrativo, anche sottoforma di articoli della letteratura scientifica internazionale, consentiranno allo studente di continuare a studiare per lo più in modo auto-diretto o autonomo gli aspetti fondamentali relativi allo sviluppo di nuovi farmaci biotecnologici, biosimilari, terapie a bersaglio molecolare e immunoterapie in Oncologia, in Medicina Interna e Gastroenterologia ed in Cardiologia.

7. altre informazioni/other informations

Sarà possibile richiedere tesi sperimentale su argomenti di interesse presentati e che rappresentano attività di ricerca dei docenti del corso. Saranno supportati gli studenti che vorranno impegnarsi per realizzare pubblicazioni scientifiche di ricerche originali.

8. modalità di verifica dell'apprendimento/ methods for verifying learning and for evaluation

La prova d' esame consiste in una prova orale inerente i contenuti di tutti i moduli del corso, svolta in presenza di tutti i docenti del corso integrato. Lo studente che risponda correttamente a tutte le domande consegue il punteggio massimo (voto: 30/30 e lode). Il numero di domande sarà proporzionale al numero di CFU di ogni modulo. L' identità del candidato sarà verificata mostrando un documento di riconoscimento prima dell' inizio della prova.

Vista l'attuale emergenza sanitaria dovuta al COVID-19, se necessario gli esami potranno essere svolti da remoto mediante piattaforme digitali scelte dai docenti (blackboard, teams, etc...).L'obiettivo della prova d'esame così organizzata consiste nel valutare l'acquisizione da parte dello studente delle seguenti capacità e conoscenze:

Conoscenza e capacità di comprensione - Knowledge and understanding (Dublino 1): dell'appropriato livello di conoscenza degli argomenti previsti del programma, con particolare riferimento ai processi molecolari e cellulari trattati, allo sviluppo di farmaci biotecnologici e biosimilari, alle potenziali applicazioni dell'immunoterapia e delle terapie a bersaglio molecolare in Oncologia, Cardiologia, Medicina Interna e Gastroenterologia.

Conoscenza e capacità di comprensione applicate – dell'abilità nel collegare concetti teorici dell'apprendimento dei processi molecolari e cellulari trattati e alla comprensione della metodologia di sviluppo e applicazioni cliniche di farmaci biotecnologici e biosimilari, alle potenziali applicazioni dell'immunoterapia e delle terapie a bersaglio molecolare in Oncologia, Cardiologia, Medicina Interna e Gastroenterologia.

Autonomia di giudizio - Making judgements (Dublino 3): della capacità di effettuare collegamenti trasversali sugli argomenti trattati

Abilità comunicative – Communication skills (Dublino 4): dell'adeguata padronanza e proprietà di linguaggio e terminologia tecnico/scientifica corretta

Capacità di apprendere – Learning skills (Dublino 5): delle capacità di approfondire tematiche di interesse biologico e traslazionale in maniera autonoma e di utilizzare ragionamento critico

9. programma esteso/program

In questa parte è necessario inserire il programma esteso del corso integrato, analiticamente per ciascun modulo in esso compreso. Per esempio, per un corso integrato composto da 3 moduli:

< Farmaci biotecnologici e biosimilari >

Sviluppo di farmaci biologici/biotecnologici – Immunogenicità di proteine terapeutiche - Farmacocinetica del farmaco biologico/biotecnologico. Farmaci Biosimilari. Esempi di farmaci biotecnologici innovativi e principali modifiche postrasduzionali: glicosilazione e peghilazione di proteine ricombinanti, proteine di fusione. Anticorpi monoclonali. Principali applicazioni terapeutiche. Farmacologia della trascrizione genica. Oligonucleotidi antisense e small interfering RNA come agenti terapeutici. Farmacogenetica/Farmacogenomica e medicina personalizzata (principi generali, companion diagnostic test, metodologia di ricerca e sviluppo in farmacogenetica)

<Immunologia ed applicazioni dell'Immunoterapia>

Le caratteristiche generali delle componenti umorali e cellulari del sistema immunitario; morfologia, maturazione e funzione delle cellule immunitarie; Concetto di antigene; Le immunoglobuline: struttura e funzione; Il sistema del complemento. Attivazione e meccanismi effettori La risposta immunitaria cellulo-mediata e umorale. I deficit immunitari primitivi e secondari e loro classificazione; Le neoplasie; Il microambiente tumorale dall'immuno-sorveglianza all'immunoescape (immunoediting); I fenomeni di ipersensibilità; Le malattie autoimmuni organo-specifiche e sistemiche; Terapie immunogeniche; Immunoterapia attiva (vaccini, co-stimolatori aspecifici, viroterapia oncologica, immune checkpoint inhibitors), Immunoterapia passiva (adoptive cell therapy, TCR engineering, CAR-T, BiTEs)

<Terapia a bersaglio molecolare in Oncologia>

Caratteristiche principali delle cellule tumorali ('Hallmarks of Cancer'). Focalizzazione sui principali oncogeni e oncosoppressori e sulla loro funzione. Definizione e significato della sperimentazione preclinica in vitro e in vivo.

Basi teoriche per il mantenimento in coltura di linee cellulari tumorali. Colture 3D e organoidi tumorali. L'importanza del microambiente tumorale nella sperimentazione preclinica. Modelli animali nozioni teoriche. Discussione etica sulla sperimentazione animale: principio delle 3R – replacement-reduction-refinement e riferimenti legislativi. Zebrafish come sistema modello. Modelli tumorali murini: modelli eterotopici e modelli ortotopici. Modelli murini geneticamente modificati nella ricerca oncologica (Genetically engineered mouse models -GEMMs). Le nuove frontiere della ricerca: modelli murini umanizzati; medicina personalizzata (Patients Derived Xenograft - PDX).

Le fasi della sperimentazione preclinica e clinica. Significato di ricerca traslazionale. Iter di approvazione di un farmaco in oncologia.

Le vie di segnalazione dei recettori tirosin chinasi in oncologia. Sviluppo di terapie a bersaglio molecolare dirette contro i recettori tirosin chinasi: dalla sperimentazione clinica alla pratica clinica.

Differenza tra chemioterapia convenzionale e terapia a bersaglio molecolare. Biomarcatori tumorali per la selezione dei pazienti.

Strategie di combinazione farmacologica.

Generalità sul sistema immunitario umano e principali popolazioni immunitarie. La risposta immune contro il tumore e gli antigeni tumorali. Strategie di evasione delle cellule tumorali dalla sorveglianza immunitaria. Interazione microambiente immunitario-tumore. Immunoterapia: dalla sperimentazione clinica alla pratica clinica. Le nuove frontiere dell'immunoterapia: anti PD1, anti CTLA4, CAR-T.

< Terapie biotecnologiche sperimentali in cardiologia >

Patogenesi dell'aterosclerosi, dello scompenso cardiaco e delle aritmie. Trattamento delle dislipidemie: dai farmaci tradizionali agli anticorpi monoclonali agli oligonucleotidi antisense. Prevenzione secondaria malattie cardiovascolari: dal controllo dei fattori di rischio tradizionali agli anticorpi monoclonali. Prevenzione della trombosi: meccanismi d'azione dei farmaci antiplastrinici e dei nuovi farmaci anticoagulanti orali. Trattamento dello scompenso cardiaco: dai farmaci tradizionali all'utilizzazione delle cellule staminali cardiache e dei fattori di mobilizzazione midollare. Trattamento delle aritmie: meccanismo d'azione dei farmaci anti-aritmici. Esempi di progetti di ricerca condotti dai ricercatori del nostro dipartimento per la comprensione dei meccanismi dell'infarto miocardico con l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici

< Terapie biotecnologiche sperimentali in medicina interna e gastroenterologia >

Modelli sperimentali di malattia: malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), steatosi epatica, disbiosi. Esempi di progetti di ricerca condotti dai ricercatori del nostro dipartimento su animali per la comprensione di meccanismi dei nuovi farmaci biotecnologici. - I farmaci biotecnologici in uso in gastroenterologia: dalla patogenesi alle indicazioni cliniche (particolare riferimento a: infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, etc.). Ottimizzazione dell'uso di tali farmaci nella pratica clinica, revisione dei trial regolatori e dell'ottimizzazione clinica. Panorama dei farmaci biotecnologici in sviluppo in medicina interna gastroenterologia: dalla patogenesi al posizionamento clinico. Dati pre-clinici ed analisi della struttura dei trial regolatori ed in corso. Management della terapia sperimentale: dalla comprensione della tipologia degli studi clinici, alla gestione del paziente, del consenso informato