

TERAPIE MEDICHE AVANZATE (A000211)

1. lingua insegnamento/language

Italiano.

2. contenuti/course contents

Coordinatore/Coordinator: Prof. SCALDAFERRI FRANCO

Anno di corso/Year Course: I

Semestre/Semester: 2°

CFU/UFC: 8

Moduli e docenti incaricati /Modules and lecturers:

- FARMACI BIOTECNOLOGICI E BIOSIMILARI (A000238) - 2 CFU - SSD BIOS-11/A - Prof. Cinzia Dello Russo

- IMMUNOLOGIA ED APPLICAZIONI DELL'IMMUNOTERAPIA (A000239) - 3 CFU - SSD MEDS-02/A - Prof. Martina Musella

- TERAPIA A BERSAGLIO MOLECOLARE IN ONCOLOGIA (A000240) - 1 CFU - SSD MEDS-09/A - Prof. Carmine Carbone, Emilio Bria

- TERAPIE BIOTECNOLOGICHE SPERIMENTALI IN CARDIOLOGIA (A000241) - 1 CFU - SSD MEDS-07/B - Prof. Gemma Pelargonio

- TERAPIE BIOTECNOLOGICHE SPERIMENTALI IN MEDICINA INTERNA E GASTROENTEROLOGIA (A000242) - 1 CFU - SSD MEDS-10/A - Prof. Valentina Petito, Ivo Boskoski, Franco Scaldaferri

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)

S. Govoni, S.M. Spampinato, P. Navarra et al. Farmacologia. II Edizione. Casa Editrice Ambrosiana. 2024. (TESTO PER ULTERIORE CONSULTAZIONE)

M. Tagliatella, G. Cantarella, LR. Leone et al. Farmacologia per le lauree triennali e magistrali. IV Edizione. Casa Editrice CG Sorbona. 2025 (TESTO PER ULTERIORE CONSULTAZIONE)

Materiale didattico integrativo verrà fornito dal docente (articoli scientifici originali e revisioni della letteratura, riferimenti a banche dati internazionali).

- **Immunologia ed applicazioni dell'Immunoterapia:**

Cellular and Molecular Immunology, 10th 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)

Monografie ed articoli aggiornati secondo le più recenti scoperte scientifiche appositamente indicati dal docente nel corso delle lezioni

- **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)

Materiale didattico integrativo verrà fornito dal docente (articoli scientifici originali e revisioni della letteratura, riferimenti a banche dati internazionali).

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 principi di farmacocinetica; i principali aspetti regolatori che caratterizzano lo sviluppo di farmaci biotecnologici e di farmaci biosimilari; 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 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, AIFA, clinicaltrials.gov). Deve acquisire in maniera graduale la capacità di seguire seminari specialistici, conferenze, master etc.

5. prerequisiti/prerequisites

È necessario che gli studenti abbiano acquisito 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".

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 - - Knowledge and understanding (Dublino 1): *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 INFORMATION

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.

Al termine delle lezioni, è possibile per gli studenti che ne faranno richiesta, accedere ad esonero scritto parziale (domande a risposta multipla ed eventuale domanda aperta), su una parte del programma (parte BIO/14, MED04, MED11) in accordo alle disposizioni vigenti.

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 – Applying knowledge and understanding (Dublino 2): 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

Farmaci biotecnologici e biosimilari

Sviluppo di farmaci biologici/biotecnologici – Immunogenicità di proteine terapeutiche - Elementi di Farmacocinetica - 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. 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 oncolitica, 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

tumoriali. 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 antiplatefrenici e dei nuovi farmaci anticoagulanti orali. Trattamento dello scompenso cardiaco: dai farmaci tradizionali all'utilizzazione delle cellule staminali cardiache e dei fattori di mobilitazione 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.). Nuove tecniche per la diagnosi e il trattamento dei tumori gastrointestinali, trattamento di fistole gastrointestinali complesse e difficili, e altro ancora; biostampa 3D e nuovi materiali in endoscopia digestiva. Ottimizzazione dell'uso di tali farmaci nella pratica clinica, revisione dei trial regolativi 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 regolativi ed in corso. Management della terapia sperimentale: dalla comprensione della tipologia degli studi clinici, alla gestione del paziente, del consenso informato