

08PA8610200270 Prodotti medicinali derivati da placenta per terapie avanzate per patologie epatiche ed endometriali - PROMETEO

Responsabile scientifico: Prof. Pier Giulio Conaldi

Ente Finanziatore: Regione Siciliana

Avviso: PO FESR Sicilia 2014/2020 Avviso 1.1.5 Sostegno all'avanzamento tecnologico delle imprese attraverso il finanziamento di linee pilota e azioni di validazione precoce dei prodotti e di dimostrazione su larga scala

Costo complessivo del progetto: 2.361.621 euro

Costi ISMETT: 665.000 euro

Contributo della Regione Siciliana: 625.296 euro

Soggetto capofila: Casa di Cura Candela Spa

Durata: 36 mesi

Inizio attività: dicembre 2019

Background

Le terapie cellulari, nell'ambito dell'area della medicina rigenerativa, costituiscono attualmente la più realistica alternativa al trapianto d'organo solido, trattamento standard delle malattie che, in fase avanzata, comportano uno stato definito insufficienza terminale d'organo. Il trapianto però non è una risorsa accessibile a tutti i pazienti che ne avrebbero bisogno e, pertanto, vi è la necessità di sperimentare ed utilizzare nella pratica clinica terapie alternative. La ricerca in quest'ambito è orientata alla ricerca di fonti cellulari, come per esempio le cellule staminali, adeguate a soddisfare i criteri di buona disponibilità di donatori, staminalità, assenza di tumorigenicità, scarsa immunogenicità, espressione di marcatori specifici per l'organo in causa e potenzialità di differenziamento nella linea cellulare desiderata.

Innovazione e impatto

Lo sviluppo di terapie innovative per le patologie per le quali non esiste una cura disponibile efficace, quali le malattie epatiche ed endometriali, è di grande interesse sia dal punto di vista sanitario che economico. Il mercato dei farmaci biologici e in particolare dei farmaci cellulari per terapie avanzate, meglio conosciuti con l'acronimo di ATMP, è in continua crescita; per lo sviluppo di un farmaco ATMP è però necessario un complesso sistema di organizzazione e tracciabilità. Per questo motivo, si è testata e validata la filiera produttiva di un prodotto cellulare ottenuto in GMP, in modo da generare un modello organizzativo e strutturarlo in un unico servizio che possa essere successivamente applicato nella realtà clinica.

Obiettivi dello studio

Il progetto ha avuto l'obiettivo di sviluppare prodotti cellulari a base di cellule staminali isolate da placenta per applicazioni cliniche. Nello specifico, sono state sviluppate terapie cellulari per patologie epatiche acute e croniche e sono in corso ulteriori studi per la riattivazione dell'endometrio. Sono stati isolati due principali tipi di cellule staminali derivate dall'amnion di placenta, cellule mesenchimali (hAMSC) e cellule epiteliali (hESC), delle quali sono state studiate le proprietà immunomodulatorie, angiogeniche e rigenerative. È stato analizzato il secretoma di tali cellule ed è stata valutata la sua azione paracrina mediante l'analisi di vescicole extracellulari (EVs) ed in particolare della frazione esosomiale (EXO). Gli effetti terapeutici di cellule e derivati sono stati testati su modelli in vitro ed in vivo di danno epatico acuto e cronico, mentre sono attualmente in corso studi per la definizione del potenziale terapeutico in vitro per la riattivazione endometriale. Tutto ciò è stato ottimizzato secondo protocolli basati sui principi delle Good Manufacturing Practices (GMP). Sono inoltre stati messi a punto metodi analitici per valutare eventuali contaminazioni nel prodotto finale secondo protocolli specifici per il controllo di qualità delle cellule, considerando il fenotipo, il potenziale funzionale, la sicurezza microbiologica e la tumorigenicità. Tutte le parti del processo produttivo sono state definite, ottimizzate e standardizzate.

Pubblicazioni/Risultati raggiunti

Pampalone M, Corrao S, Amico G, Vitale G, Alduino R, Conaldi PG and Pietrosi G. *Human Amnion-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Cirrhotic Patients with Refractory Ascites: A Possible Anti-Inflammatory Therapy for Preventing Spontaneous Bacterial Peritonitis*. Stem Cell Reviews and Reports, 17, 981-998 (2021) doi: 10.1007/s12015-020-10104-8

Chinnici CM, Iannolo G, Cittadini E, Carreca AP, Nascari D, Timoneri F, Di Bella M, Cuscino N, Amico G, Carcione C and Conaldi PG. *Extracellular Vesicle-Derived microRNAs of Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stromal Cells May Activate Endogenous VEGF-A to Promote Angiogenesis*. International Journal of Molecular Sciences, 22(4), 2045 (2021) doi.org/10.3390/ijms22042045

Zito G, Miceli V, Carcione C, Busà R, Bulati M, Gallo A, Iannolo G, Duilio P, Conaldi PG. *Human Amnion-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells Pre-Conditioning Inhibits Inflammation and Apoptosis of Immune and Parenchymal Cells in an In Vitro Model of Liver Ischemia/Reperfusion*. Cells, 17; 11(4):709 (2022) doi: 10.3390/cells11040709

Cittadini E, Bruccheri AM, Quartararo F, Vaglica R, Miceli V and Conaldi PG. *Stem cell therapy in the treatment of organic and dysfunctional endometrial pathology*. Minerva Obstetrics and Gynecology, 74 (6):504-15 (2022) doi: 10.23736/S2724-606X.21.04919-8