



Approfondimenti

Ricerca

Ricerca > Il Centro Ricerche di Verona > Alcune delle tecnologie e competenze del Centro Ricerche GSK

Verona

Spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare	<p>La spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare, o NMR, (Nuclear Magnetic Resonance), è un metodo spettroscopico basato sulle proprietà magnetiche dei nuclei di alcuni <u>atomi/isotopi</u>. Lo scopo dell’NMR è ricavare informazioni strutturali attraverso lo studio di spettri ottenuti dall’interazione dei nuclei magneticamente attivi sia su campioni in fase solida che su campioni in soluzione. Fra i nuclei più usati sono da ricordare protone, carbonio e azoto, che costituiscono la parte principale delle molecole analizzate. Lo studio degli spettri derivati permette di ricavare, oltre alle informazioni di struttura primaria, la struttura tridimensionale, l’interazione della molecola con le diverse proteine, la sua stabilità e l’eventuale trasformazione. Parte fondamentale di applicazione risulta essere lo studio dei vari passaggi di sintesi con l’analisi dei vari intermedi e composti non desiderati, oltre allo studio strutturale dei vari metaboliti e alla determinazione del sito di interazione dei composti stessi.</p>
Cromatografia liquida ad altissima prestazione (UPLC) accoppiata alla spettrometria di massa tandem	<p>La nuova tecnologia Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC), accoppiata alla spettrometria di massa tandem (MS/MS), è impiegata per l’analisi di farmaci e metaboliti in matrici biologiche. Essa consente un notevole incremento della sensibilità delle metodiche ed un abbattimento dei tempi di analisi, che risultano sino a 10 volte inferiori rispetto al passato. Ciò è reso possibile per effetto di una superiore efficienza separativa rispetto ai convenzionali approcci cromatografici fino ad ora utilizzati.</p>
Risonanza magnetica d’immagine funzionale (fMRI)	<p>Presso il Centro di Ricerca e Sviluppo di Verona è presente il Centro di Imaging Preclinico a Risonanza Magnetica in cui questa tecnologia è utilizzata. La Risonanza Magnetica Funzionale è un’applicazione della Risonanza Magnetica Nucleare usata per studiare le funzioni del cervello, che permette di generare delle immagini della risposta emodinamica provocata da stimoli sensoriali, o da compiti motori e cognitivi, e localizzata a livello dell’encefalo. Queste tecniche possono essere estese allo studio degli effetti di farmaci del sistema nervoso centrale sulla funzione cerebrale, fornendo così un prezioso strumento per elucidare i meccanismi di azione farmacologica e le strutture cerebrali coinvolte.</p>
Valutazione dell’espressione genica per la previsione e caratterizzazione degli effetti tossici	<p>La valutazione dell’espressione genica è una tecnica che prevede l’estrazione di RNA da cellule epatiche e successiva determinazione dell’espressione genica di categorie specifiche di geni. Tale tecnica (TaqMan) viene utilizzata a supporto della valutazione istopatologica e chimico clinica negli studi preliminari di tossicità.</p>
Microscopia elettronica a trasmissione ed a scansione con associata microanalisi a raggi X	<p>La microscopia elettronica a trasmissione (TEM) è una tecnica che permette di valutare campioni di cellule/tessuti fino a 180.000 ingrandimenti attraverso un accurato esame ultrastrutturale delle singole unità cellulari e dei relativi organelli intracitoplasmatici. La valutazione ultrastrutturale mediante microscopio elettronico a trasmissione è richiesta sempre più frequentemente a completamento della valutazione istopatologica eseguita mediante microscopia ottica in studi preclinici (GLP e non GLP) ed occasionalmente anche in studi clinici (es. esame dei linfociti periferici). La microscopia elettronica a scansione ambientale (ESEM) permette una valutazione della struttura di superficie di tessuti. Tale tecnica può essere associata alla microanalisi a raggi X che permette, attraverso la creazione di spettri microanalitici, di valutare la composizione chimica elementare di porzioni superficiali di tessuto o di particelle di varia natura presenti in superficie. Attualmente, tale tecnologia è in crescente sviluppo nell’ambito della patologia tossicologica e verrà sempre più utilizzata a supporto di studi preclinici.</p>
Lettore di flussi di calcio in cellule vive in micropiastre (FLIPR)	<p>Mediante la tecnologia di fluorescenza in cinetica su micropiastre da 96 o 384 pozzetti (FLIPR = Fluorescent Imaging Plate Reader) è possibile seguire la risposta di cellule viventi a stimoli farmacologici, mediata sia da recettori endogeni che ricombinanti o da canali ionici. Tale risposta biologica è generalmente costituita dalla variazione dei livelli intracellulari di calcio che può essere seguita in tempo reale mediante l’uso di specifiche sonde fluorescenti e di strumenti, quali il FLIPR, che permettono l’analisi cinetica di tale fluorescenza in contemporanea su tutti i pozzetti di una micropiastre. In questo modo è possibile studiare la potenza, l’efficacia ed il meccanismo di azione di molecole ad attività farmacologica nota (composti lead ad attività agonista o antagonista) come anche procedere a screening farmacologici funzionali su librerie o set di composti per l’identificazione di nuove entità chimiche (NCEs) da sviluppare come farmaci.</p>

Lettori di micropiastre con tecnologie multiple (luminescenza, fluorescenza, HTRF, densità ottica ecc.)	<p>Questi lettori di micropiastre permettono l'analisi di campioni biologici con una molteplicità di tecniche ottiche. La principale applicazione in campo farmacologico è la caratterizzazione di composti ad attività agonista o antagonista per sistemi recettoriali non accoppiati ai flussi di calcio intracellulare (per i quali la tecnica di elezione è il FLIPR). Con tali strumenti è possibile ad esempio procedere al dosaggio dei livelli di cAMP, che rappresenta un importante secondo messaggero cellulare che può variare a seconda dei trattamenti farmacologici ai quali è sottoposta la cellula. Anche in questo caso è possibile effettuare la caratterizzazione funzionale di molecole lead o testare set di composti per l'identificazione di NCEs (screening).</p>
Sistemi di filtrazione per binding recettoriale (harvester) e contatori beta	<p>Il binding recettoriale rappresenta una tecnica di caratterizzazione farmacologica tuttora insostituibile che permette la determinazione del parametro di affinità delle molecole per un target biologico recettoriale. Questo parametro è di estrema importanza per la progressione delle NCEs quali possibili farmaci. La tecnica di binding permette inoltre la determinazione della densità recettoriale sia in tessuti nativi che in cellule ricombinanti. La tecnica è basata sulla competizione tra i composti in esame ed un ligando marcato con isotopi radioattivi (generalmente trizio o iodio 125) per specifici siti di legame (recettori) di una matrice biologica costituita da membrane provenienti da tessuti nativi o cellule ricombinanti.</p> <p>Per effettuare la separazione del radioattivo legato alla matrice biologica da quello libero, vengono usati strumenti per filtrazione e lavaggio chiamati harvester che possono lavorare in formato micropiastre. La radioattività dei campioni risultanti viene determinata mediante scintillazione liquida con strumenti quali i contatori beta. I valori di affinità così determinati possono servire sia allo screening farmacologico di NCEs che alla selezione e progressione di molecole lead.</p>
Elettrofisiologia Q-Patch	<p>L'elettrofisiologia è una disciplina molto potente e versatile che consente lo studio delle cellule nervose. Pertanto, lo scopo di tale disciplina è quello di studiare la modulazione della corrente che fluisce attraverso i canali ionici che popolano l'intera membrana plasmatica della cellula e che sono alla base dell'eccitabilità nervosa, in risposta all'azione di nuove molecole finalizzate allo sviluppo di farmaci per la cura delle patologie neuronali. Tuttavia, la complessità degli esperimenti determina uno screening relativamente basso. Al fine di eliminare tale limitazione, la Sophion Bioscience ha prodotto il Qpatch, uno strumento altamente tecnologico che presenta il notevole vantaggio di effettuare la tecnica di registrazione di corrente attraverso i canali ionici da più cellule contemporaneamente e, al tempo stesso, consente la somministrazione e lo studio dell'effetto di nuove molecole. L'introduzione di questo strumento ha apportato numerosi vantaggi nell'ambito della ion-channel drug discovery, aumentando notevolmente il numero degli esperimenti realizzati e delle molecole testate rispetto al passato.</p>
Farmaco-EEG	<p>Misura le alterazioni del tracciato elettroencefalografico dopo la somministrazione di un farmaco.</p>
Telepatologia	<p>È una diagnostica a distanza che permette di osservare immagini (statiche o dinamiche) di campioni di tessuti o di cellule su un monitor. Le immagini trasmesse possono essere usate per una prima diagnosi, per "second-opinion", per "consensus meetings", per test di efficienza e per l'insegnamento.</p>
La microscopia confocale a scansione laser	<p>Un microscopio confocale si differenzia strutturalmente da un tradizionale microscopio a fluorescenza per l'utilizzo di una sorgente luminosa laser (che consente di migliorare drasticamente la qualità delle immagini grazie all'intensità e alla coerenza della luce emessa) e per la presenza di un sistema ottico ed elettronico che permette di effettuare la scansione di una sezione del campione osservato (sezione ottica), ricostruendo poi sullo schermo di un computer l'immagine risultante.</p> <p>Questa tecnica si è affermata da alcuni anni a questa parte come una potente tecnologia in grado di migliorare la qualità delle osservazioni in microscopia ottica nonché di aprire nuove possibilità di indagine e nuove applicazioni in campi assai vari della ricerca scientifica (dalla biologia cellulare alla fisica dei materiali).</p> <p>Nell'ambito della neurobiologia questa tecnica viene usata prevalentemente per valutare la localizzazione subcellulare di varie proteine in regioni specifiche del cervello.</p>
Microdialisi cerebrale	<p>La microdialisi cerebrale è una tecnica che permette di misurare le variazioni nel tempo dei livelli di neurotrasmettitori a seguito di trattamenti farmacologici o di stimolazioni ambientali. Viene realizzata grazie ad una specifica sonda che viene immessa direttamente nell'area cerebrale di interesse e che, grazie a processi di diffusione passiva, raccoglie selettivamente piccole quantità di molecole presenti nei liquidi extracellulari. Questa tecnica viene applicata principalmente per la ricerca preclinica dei correlati neurobiologici del comportamento e per studiare il meccanismo d'azione dei farmaci.</p>
Spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS)	<p>La Spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS, Near Infrared Spectroscopy) è una tecnica che permette di studiare materiali inorganici e organici fornendo indicazioni su presenza di vari gruppi funzionali.</p> <p>Nel nostro caso, oltre alla classica applicazione per determinazione strutturale, la tecnica NIRS viene usata come diagnostica non invasiva misurando in tempo reale l'ossigenazione tissutale. La NIRS consente infatti, in modo non invasivo, di studiare i tessuti biologici attraverso una radiazione ottica nella banda spettrale del vicino infrarosso (NIR, 700-950 nm).</p>

Il Registro degli Studi Clinici, è un sito internet creato e voluto da GSK a livello mondiale **per facilitare l'accesso alle informazioni** derivanti dagli studi clinici da essa condotti. Il Registro fornisce informazioni riassuntive sugli studi clinici effettuati dall'azienda sui propri farmaci in commercio e i riferimenti alla letteratura medica che ha trattato degli studi stessi.

Per facilitare al massimo l'accesso a questi dati il sito, raggiungibile all'indirizzo <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp> è aperto a tutti ma le informazioni in esso contenute possono essere correttamente fruite solo da addetti ai lavori o con il supporto degli stessi, ad esempio il proprio medico di fiducia.

GSK contribuisce con le proprie ricerche alla crescita dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), uno strumento tecnico-scientifico che ha come obiettivo quello di garantire la sorveglianza epidemiologica sulle sperimentazioni cliniche condotte in Italia, tenendone sotto controllo nel tempo l'andamento qualitativo e quantitativo.

L'OsSC si è trasformato in un vero e proprio strumento al servizio delle istituzioni e della comunità scientifica e da oggi anche del pubblico dei cittadini e dei pazienti che possono accedere direttamente ai dati e alle informazioni aggiornate sul mondo della sperimentazione clinica dei medicinali.



Nel 2005 sono stati proposti dall'Università di Firenze tre studi spontanei che prevedevano il trattamento con *rosigitazione*. A GlaxoSmithKline è stata chiesta la fornitura del farmaco e dei comparators, mentre il finanziamento di questi studi è interamente a carico della Regione Toscana. Nell'ambito della classe dei glitazoni, è stato scelto il *rosigitazione*, in quanto trattasi di una molecola che si lega in maniera selettiva (100%) ai recettori PPAR γ . Gli studi sono qui di seguito riportati:

1. Studio ROSMERE (ROSigitazione versus METformina nella prevenzione della Ristenosi)

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato per valutare l'efficacia di *rosigitazione* (Avandia) versus metformina nella **prevenzione della ri-stenosi e/o di un evento cardiovascolare maggiore**. In questo studio della durata di 2 anni (follow up 1 anno) saranno reclutati 308 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e cardiopatia ischemica cronica, già sottoposti ad intervento di angioplastica coronarica.

2. Studio Tresor Kidney Tresor (Tuscany Regional Studies On rosigitazione) – kidney

Studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco della durata di tre anni per valutare l'efficacia di *rosigitazione* versus placebo nella **prevenzione della nefropatia diabetica** in pazienti con diabete mellito di tipo 2. In questo studio, che prevede la partecipazione di 10 centri, verranno reclutati 2.500 pazienti

3. Studio Tresor Liver TRESOR (Tuscany Regional Studies on rosigitazione) - LIVER

Studio pilota, in singolo cieco, randomizzato e controllato verso placebo, della durata di 24 settimane che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia di *rosigitazione* nel **trattamento della fibrosi epatica nei pazienti con epatite cronica HCV-correlata**, non responder alla terapia di combinazione con interferone pegilato e ribavirina. In questo studio monocentrico è previsto l'arruolamento di 30 pazienti.

Titolo dello studio	Valutazione della infezione cervicale da HPV e dei genotipi prevalenti nella popolazione siciliana femminile di età compresa tra 18 e 25 anni.
Sponsor Istituzionale	Assessorato Regionale alla Sanità Regione Siciliana Università degli Studi di Palermo.
Popolazione dello studio	1054 donne residenti nella Regione Sicilia, comprese nella fascia di età 18-24 anni, che saranno incluse utilizzando una lista randomizzata estratta dal registro anagrafico dei comuni partecipanti allo studio.
Razionale dello studio (beneficio futuro)	Nell'ottica della futura attuazione di campagne vaccinali contro l'HPV si rende necessario conoscere i tassi di prevalenza dell'infezione cervicale da HPV e la distribuzione dei genotipi virali nella popolazione femminile della Regione Siciliana. In particolare, sono scarsi in letteratura dati italiani relativi alle fasce di età più giovani (<25 anni).
Obiettivi generali	Stimare la prevalenza e la distribuzione dei diversi genotipi di HPV a livello cervicale nelle donne di età compresa tra 18 e 25 anni, nella Regione Siciliana.