



biogem

decennale

14 Luglio 2006 – 14 Luglio 2016

Indice:

1. <i>Presentazione</i> , Ortensio Zecchino	pag. 1
2. Riconoscimenti e giudizi	pag. 6
3. Compagine e organi	pag. 9
4. Le strutture fisiche	pag. 10
5. Piattaforme tecnologiche	pag. 13
6. I numeri della crescita	pag. 15
7. Le tre aree di attività	pag. 17
A) Genetics and Translational Medicine (GTM)	pag. 17
B) Medicinal Investigational Research (MIR)	pag. 25
C) Life and Mind Science School	pag. 34
8. Le attività amministrative	pag. 37
9. Pubblicazioni e brevetti	pag. 39
10. Convegni e seminari	pag. 41
11. Museo di Storia della Terra e della Vita (BIOGEO)	pag. 43
12. Meeting “Le 2 Culture”	pag. 45
13. Aziende operanti in Biogem	pag. 46



1990



2006



2013



2015





Presentazione

Dieci anni fa, in una solenne cerimonia, alla presenza di folte rappresentanze politiche, accademiche e scientifiche, Rita Levi Montalcini teneva a battesimo Biogem, nella sua sede di contrada Camporeale in Ariano Irpino. Iniziava così l'avventura della sua vita in una località ricca di storia, non solo per la presenza delle antiche masserie con le ormai fatiscanti architetture seicettecentesche, ma anche per essere stata teatro di un evento di grande rilievo nella vita del Mezzogiorno d'Italia. Nella distesa di Camporeale, nel 1140, fu infatti allestito un grande 'campo-reale', per ospitare il re Ruggero II e le centinaia di baroni e feudatari, con i rispettivi seguiti, convenuti dall'intero territorio del nuovo Regno, esteso dalla Sicilia al Tronto. Nell'odierna contrada Camporeale si tenne infatti il primo 'parlamento' nel quale fu promulgata la Costituzione del neonato Regno (le "Assise di Ariano").

La scelta di quella località a sede di Biogem, nel nostro tempo, è stata però, e resta tuttora, una scommessa: la scommessa che anche nel Mezzogiorno interno, lontano da grandi centri urbani e dai tradizionali circuiti delle istituzioni di ricerca, potesse sorgere e possa prosperare un Istituto attivo sulle più avanzate

frontiere della ricerca biomedica, con tutto il connesso indotto; la scommessa di offrire un contributo nella battaglia contro il sottosviluppo del Mezzogiorno, puntando su cultura, ricerca e innovazione, attraverso l'estensione del 'sistema della ricerca' anche al Mezzogiorno interno, tradizionalmente tagliato fuori da tali prospettive; la scommessa di non accettare passivamente la politica di un neocentralismo che sta impoverendo le zone interne, aggravando i problemi delle aree conurbate, con peggioramento della loro stessa qualità di vita.

Gli inizi furono molto difficili e stentati, con la sede pronta e attiva solo per un terzo della sua reale consistenza. In dieci anni molto è cambiato dal punto di vista strutturale: il complesso è stato completato, divenendo pienamente operativo nella sua interezza; sono state introdotte rilevanti modifiche funzionali ed estetiche (la landa deserta di allora è oggi un ricco uliveto di piante centenarie che, insieme ad un suggestivo giardino botanico, fa da cornice al complesso edilizio); si è realizzato un forte potenziamento delle attrezzature scientifiche; si è attuato un imponente piano di riduzione dei costi energetici, grazie ad impianti fotovoltaici ed eolici e ad adeguate coibentazioni; si è realizzato un nuovo imponente edificio a due piani in acciaio e vetro destinato a servizi didattici e culturali (Museo di Storia della terra e della vita – Biblioteca – Sala Convegni); si è, infine, realizzata una nostra residenza per ricercatori e studenti nel centro urbano di Ariano. Biogem, infine, ha sensibilmente ampliato e potenziato la sua mission originaria, strutturandosi in tre aree distinte e tra loro autonome: “Genetics and Translational Medicine” (GTM),

“Medicinal Investigational Research” (MIR), “Life and Mind Science School” (LIMSS). Rinviando alle schede descrittive delle rispettive attività, va da subito sottolineato che: 1) con l’istituzione dell’area “Genetics and Translational Medicine”, la tradizionale attività di ricerca biomedica ha assunto un più marcato orientamento traslazionale, per essere sempre più direttamente al servizio della salute; 2) con l’area “Medicinal Investigational Research” si è aperto il nuovo fronte della ricerca farmacologica (con strutture e tipologie di attività uniche nel Mezzogiorno, come laboratori per la sperimentazione preclinica di farmaci, operanti con modalità certificate e controllate dal Ministero della Salute [GLP], come un laboratorio di produzione di proteine a scopo farmaceutico e come un laboratorio di nutraceutica); 3) con l’istituzione della “Life and Mind Science School”, innovando rispetto alla tradizione degli Istituti di ricerca, si è voluto fare diventare Biogem anche centro di alta formazione (corsi di laurea magistrale, dottorati di ricerca e master in convenzione con Università italiane e straniere; propri corsi di formazione post-laurea organizzati con grandi imprese nazionali ed internazionali [si veda scheda specifica UIIP]).

Biogem, inoltre, non ha inteso chiudersi nel ristretto recinto della ricerca scientifica biomedica. Ogni anno a settembre organizza, perciò, il meeting “Le Due Culture”: convegni scientifici, incontri letterari ed eventi artistici ispirati alla logica del dialogo tra umanisti e scienziati intorno a temi ‘fondamentali’. Nella stessa logica ha allestito un Museo di storia della vita e della terra (Biogeo), ricco di reperti significativi e di attrazioni multimediali, per assolvere

al dovere di diffondere la conoscenza della ‘nostra’ storia e di accrescere nelle nuove generazioni meridionali l’interesse verso il mondo scientifico.

Il cammino che è davanti a noi continua a non essere facile - aggiungendosi alle difficoltà specifiche della nostra condizione, quelle di un contesto generale non prospero e non particolarmente sensibile verso il mondo della Ricerca scientifica e verso il Mezzogiorno – ma, l’aver superato bene la difficile infanzia, con un trend di crescita ininterrottamente positivo (si veda la scheda “numeri della crescita”), induce l’intera comunità di Biogem a perseverare nell’impegno con coraggio e fiduciosa speranza nel futuro.

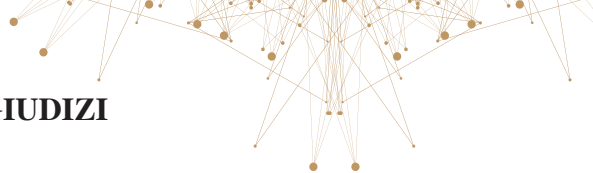
Ortensio Zecchino



2015, veduta aerea



il giardino botanico all'ingresso



2 RICONOSCIMENTI E GIUDIZI

“[...] lo stabulario [di Biogem] è eccezionale. È stato progettato con molta più lungimiranza dello stabulario che ospita i miei topi [...]. Lo stabulario di Biogem è il migliore tra quelli che io ho visto in Europa. Spero che le Istituzioni scientifiche governative comprendano le peculiarità del vostro stabulario e vogliano continuare a finanziarlo [...]. Sono sicuro che la produttività e i livelli di eccellenza del vostro stabulario saranno mantenuti grazie alla eccellenza dei ricercatori che operano a Biogem”.

Mario Capecchi, *Premio Nobel per la Medicina 2007*

“La rivoluzione della ingegneria genetica, iniziata negli anni '70, ha costituito il fondamento del tumultuoso avanzamento delle conoscenze avutosi nella ricerca biomedica degli ultimi decenni e culminato nella acquisizione dell'intero genoma dell'uomo e di altri organismi. Nei prossimi decenni la ricerca biomedica dovrà assegnare una funzione a tutti i geni e scoprirne il ruolo nelle malattie. Biogem ha infrastrutture e competenze per inserirsi in maniera significativa in questo sforzo internazionale”.

Renato Dulbecco, *Premio Nobel per la Medicina 1975*

“Nessun dubbio: Biogem avrà un futuro luminoso”

Erwin Neher, *Premio Nobel per la Medicina 1991*

“La Bellezza nella scienza proviene da piccoli inizi e grandi sogni. A Biogem con i migliori auguri per il futuro”

Oliver Smithies, Premio Nobel per la Medicina 2007

“Tutta la mia stima ed apprezzamento per Biogem, faro di cultura genetica e biologica per il nostro Mezzogiorno e tutto il Mediterraneo”

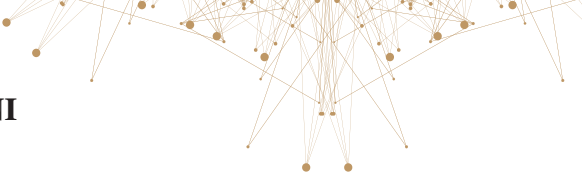
Umberto Veronesi, Presidente Comitato scientifico Biogem



nel giorno inaugurale, 14 luglio 2006



2015, le fondazioni del nuovo edificio ottagonale



3 COMPAGINE E ORGANI

Soci scientifici:

CNR, Stazione Zoologica “Anton Dohrn” di Napoli, Consorzio per l’Area di Ricerca Scientifica e Tecnologica di Trieste, Università “Federico II” di Napoli, Milano-Bicocca, “Sannio” di Benevento, Seconda Università di Napoli, di Foggia, “Suor Orsola Benincasa” di Napoli, “Lumsa” di Roma.

Consiglio di Amministrazione:

Ortensio ZECCHINO (Presidente), Marco SALVATORE (v. Presidente), Bruno DALLAPICCOLA, Michele GERVASIO, Marialuisa LAVITRANO,

Comitato Tecnico-Scientifico:

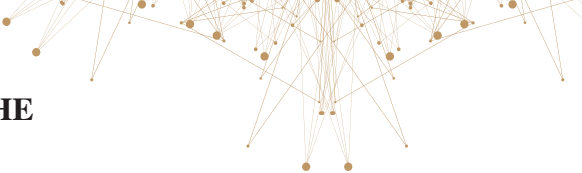
Umberto VERONESI (Presidente), Giuseppe REMUZZI (v. Presidente), Andrea BALLABIO, Andrea LENZI, Franco LOCATELLI, Mauro MAGNANI, Giovanni MELILLO, Ettore NOVELLINO, Enrico RIZZARELLI

Comitato di Valutazione:

Alberto DI DONATO (Presidente), Gennaro CILIBERTO, Mario DE ROSA, Alfredo FUSCO, Maria Caterina TURCO

Comitato Etico:

Giuseppe DALLA TORRE (Presidente)



4 LE STRUTTURE FISICHE

Biogem dispone in Ariano Irpino di un complesso di 33000 m² di superficie, di cui coperti 8200 m² (contrada Camporeale,) e di una residenza per ricercatori e studenti di 810 m² (via Umberto I)

RICERCA:

Laboratorio dedicato alla produzione delle proteine in batteri e in cellule di mammifero

Laboratorio dedicato alla produzione delle proteine in cellule di mammifero

Laboratorio per la produzione di prodotti naturali

Laboratorio di farmacologia sperimentale

Laboratorio di istopatologia

Laboratorio di biochimica clinica

Laboratorio di farmacocinetica

Laboratorio di bioinformatica

Laboratorio di biologia delle cellule staminali

Laboratorio geni-ambiente

Laboratorio di immunogenetica

Laboratorio di nefrologia traslazionale

Laboratorio di oncologia molecolare

Animal core facility per roditori

Animal core facility per zebrafish

DIDATTICA:

Aule (3)

Aula informatica

Residenza per studenti e ricercatori (820 m², in Via Umberto I)

SERVIZI GENERALI:

Aula magna

Aula per grandi eventi

Sale conferenze con collegamento telematico (2)

Sala informatica

Palestra attrezzata

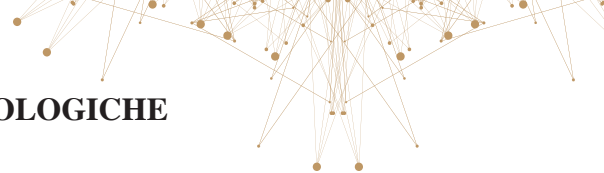
Sala mensa

Sala biblioteca

Museo di Storia della Terra e della Vita (Biogeo)

Mnemoteca sulla storia multietnica dell'Irpinia, in collaborazione con l'Università degli Studi di Napoli Federico II





5 PIATTAFORME TECNOLOGICHE

A) Genomica

Robot Biomek FX Beckman Coulter
Prymark Q24 MDX Instrument
Ion PGM DX Sequencer
Ion Proton Sequencer
Ion Chef Instrument
Pyro Mark Q24 MDX
Nanodrop

B) Proteomica e metabolomica

Spettrometro di massa triplo quadruplo
Spettrometro di massa Exactive Orbitrap
Spettrometro di massa alta risoluzione modello “Q exactive”
HPLC ultiMate 3000
Sistema cromatografico AKTExpress
Spettropolarimetro

C) Imaging

Citofluorimetro
Microscopio confocale
Vevolaser
Chemidoc
IVIS Spectrum Imaging System

D) Generazione e fenotipizzazione di modelli animali

Ecografo VEVO 2100
MicroCT Sky scanner

Scil VitroVet
Cappa Chimica Belair 56 HISTO
Histostar inclusore
Microiniettore Zebrafish IM 300 Microinjector Narishige
Microscopio Fluorescenza Zebrafish Leica M205 FA
Stand Alone Techniplast (2)
Microscopio Axiovert 200 Zeiss
Micromanipolatore Narishige
Laser XY Clone
Puller per aghi Sutter P97
Microforge per aghi

E) Tossicocinetica

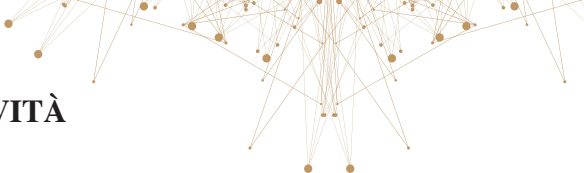
HPLC Ultimate 3000 DIONEX
HPLC Ultimate 3000 DIONEX dad-fld
Spettrometro di massa triplo quadruplo
Spettrometro di massa alta risoluzione modello “Q exactive”
High content screening system OPERETTA PerkinElmer

6 I NUMERI DELLA CRESCITA

	Valore della produzione dal 2006 al 2015 (in migliaia di euro)	Personale di ricerca (90% laureati; età media <35 anni)	Amministrativi	Personale tecnico	Personale docente affidente	Studenti
2006	1.475	14	5	3	8	20
2007	3.318	28	5	3	8	50
2008	3.629	36	6	3	8	90
2009	4.071	46	6	3	8	90
2010	3.755	51	6	3	8	110
2011	4.108	53	6	3	8	110
2012	4.168	54	7	3	8	110
2013	4.958	57	11	3	8	189
2014	5.472	59	11	3	8	249
2015	6.318	62	11	3	8	236



2008, seminario sul prato della corte interna



7 LE TRE AREE DI ATTIVITÀ

A) GENETICS AND TRASLATIONAL MEDICINE (GTM)

Direttore: Giovambattista Capasso. Opera nel campo della ricerca biomedica con lo scopo di facilitare il trasferimento dei risultati in nuove applicazioni diagnostiche e terapeutiche. L'area è organizzata in 7 linee di ricerca:

Biologia delle cellule staminali

(linea attiva dal 2008; coordinatore: Geppino FALCO)

Il laboratorio studia i meccanismi molecolari che regolano la differenziazione delle cellule staminali. L'obiettivo ultimo è orchestrare i programmi di espressione genica per l'induzione di cellule staminali idonee a trapianto cellulare senza modificarne la composizione del DNA.

L'approccio sperimentale si basa su metodologie di studio:

- in vitro, differenziamento di cellule staminali embrionali (cellule ES)
- in vivo, attività biologica delle cellule staminali in condizioni fisio-patologiche quali l'invecchiamento, i tumori e la degenerazione cellulare
- in vitro/in vivo, capacità rigenerativa delle cellule staminali indotte.

Bioinformatica

(linea attiva dal 2010; coordinatore: Michele CECCARELLI)

Il laboratorio identifica metodologie e strumenti per l'analisi e la gestione di grandi quantità di dati genomici e proteomici, con particolare riferimento allo sviluppo e applicazione di metodi di Data Mining e Machine Learning. Le principali tematiche di ricerca sono:

- Regolazione genica e System Biology
- Analisi di dati e Biologia Computazionale
- Analisi di pattern in immagini molecolari.

Tossicologia dei sistemi biologici

(linea attiva dal 2010; coordinatrice: Concetta AMBROSINO)

Il laboratorio studia il ruolo dell'interazione tra contaminanti ambientali e meccanismi genetici nello sviluppo e progressione di malattie umane: endocrine (infertilità, sindrome metabolica) e neurodegenerative (morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer). Particolare attenzione è rivolta agli interferenti endocrini, composti chimici, di diversa origine e natura, che alterano l'attività degli ormoni endogeni. Gli studi vengono effettuati in modelli murini e zebrafish applicando le più moderne tecniche di biologia molecolare.

Immunogenetica

(linea attiva dal 2006; coordinatore: Pasquale VITO)

L'obiettivo del laboratorio è l'individuazione dei meccanismi molecolari che controllano la risposta immune e infiammatoria, come prerequisito necessario allo sviluppo di protocolli terapeutici per il trattamento di disordini autoimmuni e linfoproliferativi.

Nefrologia traslazionale

(linea attiva dal 2014; coordinatore: Giovambattista CAPASSO)

L'obiettivo del laboratorio è approfondire le conoscenze sulla fisiopatologia renale per approntare nuove protocolli terapeutici. In particolare il laboratorio è impegnato nello studio dell'ipertensione arteriosa, del diabete mellito, della tossicità renale dei farmaci, delle nefropatie rare e della insufficienza renale acuta. Uno dei futuri campi di interesse del laboratorio sarà lo studio della capacità intrinseca del rene di auto-ripararsi, ossia lo studio delle cellule staminali intra-renali. Per i suoi scopi di ricerca il laboratorio utilizza sia modelli animali murini in cui è indotta la patologia mediante procedimenti chirurgici o l'utilizzo di sostanze nefrotossiche, sia modelli animali geneticamente modificati.

Oncologia Molecolare

(linea attiva dal 2006; coordinatore: Giuseppe VIGLIETTO)

Il laboratorio ha in corso diversi progetti di ricerca relativi a tumori epiteliali umani, studiati mediante analisi di modelli murini generati ad hoc che mimano mutazioni precedentemente identificate in pazienti affetti da carcinoma polmonare, e all'isolamento e caratterizzazione molecolare di cellule tumorali circolanti da pazienti con tumori solidi.

PRINCIPALI RISULTATI CONSEGUITI NELL'AREA GTM

Biologia delle cellule staminali

Identificazione del gene Nepn, prima sconosciuto, marcatore molecolare delle fasi precoci del pancreas durante lo sviluppo embrionale.

Identificazione di una nuova popolazione di cellule progenitrici del pancreas adulto.

Identificazione di un codice di espressione molecolare che consente di identificare cellule staminali resistenti agli stimoli di differenziamento.

Generazione del primo modello murino per caratterizzare l'associazione tra la funzione del gene Nepn e le patologie pancreatiche.

Bioinformatica

Sviluppo di tecnologie per l'analisi di Big Data per la genomica, in particolare nell'ambito dell'Oncologia Molecolare.

Identificazione di nuovi biomarcatori nel cancro al colon e in una specifica forma particolarmente aggressiva di cancro al seno.

Ruolo guida in uno dei più grandi progetti internazionali (TCGA PanGlioma; Partners: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, USA; Università del Sannio; Columbia University, USA; Broad Institute, USA; Van Andel Institute, USA; University of California Santa Cruz, USA; University of São Paulo, Brazil) di caratterizzazione molecolare dei tumori al cervello per una

diagnosi più accurata.

Tossicologia dei sistemi biologici

Caratterizzazione dell'impatto di contaminanti (plasticizzanti, pesticidi, diossine) sulla salute umana e identificazione dei possibili effetti sulle future generazioni, attraverso modelli cellulari e murini.

Caratterizzare molecolare degli effetti tireotossici del Bisfenolo A (BPA), con particolare riguardo al meccanismo mediante il quale il BPA può indurre diabete.

Generazione di una linea cellulare capace di determinare la presenza di BPA e di altri plasticizzanti nelle acque anche a dosi molto basse.

Immunogenetica

Identificazione dei meccanismi molecolari che scatenano e regolano la risposta infiammatoria, con particolare riguardo alle proteine NF-kB.

Generazione di un ceppo murino recante una mutazione genetica che controlla segnali infiammatori nella tiroide.

Generazione di tre diversi ceppi murini recanti mutazioni nel gene che codifica per CARMA2, una proteina che nell'uomo, quando mutata, è responsabile della psoriasi.

Nefrologia traslazionale

Lo studio della fisiopatologia delle malattie renali è l'obiettivo primario del laboratorio di Nefrologia Traslazionale. A questo scopo, partendo dall'esame del paziente, si induce la malattia in

un modello animale o cellulare e dallo studio di quest'ultimo si ottengono informazioni utili per i pazienti stessi. Su quest'ideale ciclo paziente – modello sperimentale – paziente sono imperniati tutti i progetti in corso. Questo approccio è ideale nello studio delle malattie rare in cui la rarità della condizione pregiudica lo sviluppo di evidenze cliniche di tipo epidemiologico e richiede pertanto studi più selettivi e mirati a piccoli gruppi di pazienti.

I progetti di ricerca in corso riguardano:

Diabete Insipido Nefrogenico (DIN)

Dall'identificazione di nuove mutazioni genetiche causa del DIN abbiamo creato modelli cellulari che riproducono la malattia. Su questi modelli cellulari testiamo farmaci potenzialmente efficaci per i pazienti

Ipertensione arteriosa

Rappresenta il principale fattore di rischio in ambito cardiovascolare. Utilizzando un modello murino di ipertensione geneticamente trasmessa e sale sensibile, abbiamo appurato che essa dipende da una attivazione del cotrasporto Na-Cl, una proteina espressa a livello del tubulo renale. Studi sono in corso per definire le molecole coinvolte nel cell signaling, premessa indispensabile per individuare nuovi farmaci antipertensivi.

Sindrome di Fanconi-Bickel

È questa una rara malattia renale in grado di causare gravi alterazioni idro-elettrolitiche incompatibili con la vita. Abbiamo riprodotto questa malattia in un modello sperimentale murino e stiamo testando alcuni farmaci di nuova generazione

potenzialmente somministrabili nei pazienti per il loro già provato profilo di sicurezza e tollerabilità in altre malattie.

Dicer Syndrome

È una complessa sindrome multiorgano che si sviluppa in età infantile. Ne abbiamo recentemente dimostrato alcuni aspetti fisiopatologici che oltre a fornire potenziali target terapeutici chiariscono alcuni dei meccanismi legati allo sviluppo delle malattie cistiche renali.

Sindrome di Bardet Biedl

È un raro disordine genetico che si manifesta con un fenotipo complesso e coinvolgimento renale. Ad oggi non ci sono terapie per questa malattia, ma solo cure che alleviano la sintomatologia. In Biogem abbiamo identificato i meccanismi molecolari coinvolti nella disfunzione renale e stiamo generando un modello animale per testare nuovi approcci terapeutici direttamente in vivo.

Oncologia Molecolare

Generazione di modelli cellulari e murini per lo studio delle alterazioni dei meccanismi di duplicazione cellulare che caratterizzano le cellule tumorali.

Identificazione di un nuovo gene che predispone per lo sviluppo di un tipo particolare di cancro alla tiroide (la variante follicolare).
Identificazione di un gene che predispone per un particolare tipo di neoplasia endocrina multipla.

Identificazione di un nuovo gene che causa il cancro al polmone e caratterizzazione dei meccanismi fisio-patologici che portano allo sviluppo del cancro al polmone.

Generazione di un nuovo modello murino di cancro al polmone e alla mammella.

Identificazione dei meccanismi fisio-patologici che nelle cellule tumorali portano all'attivazione della proteina oncogenica Akt nei carcinomi polmonari e ovarici.

Definizione delle procedure sperimentali per l'isolamento e la caratterizzazione fenotipica di cellule staminali tumorali derivate da cancro alla mammella e al polmone.

Definizione delle procedure sperimentali per l'isolamento e la caratterizzazione fenotipica di cellule staminali cardiache.

Definizione delle procedure sperimentali per l'isolamento e la caratterizzazione fenotipica di cellule tumorali circolanti da pazienti affetti da carcinoma del polmone e della tiroide.

Modelli geneticamente modificati di malattia

Generazione di numerosi modelli murini geneticamente modificati per conto di ricercatori di istituzioni pubbliche (Università “Federico II” di Napoli, di Modena e Reggio Emilia, “Tor Vergata” di Roma, di Bari , della “Magna Graecia” di Catanzaro, Istituto Mario Negri di Milano, Istituto Superiore di Sanità) e private (Novartis e Kedrion).

Generazione di modelli murini di ipotiroidismo congenito, patologia che colpisce un neonato su 4000, causa di gravi alterazioni nello sviluppo del Sistema Nervoso.

Collaborazione con i laboratori di ricerca di Biogem per la generazione di numerosi modelli murini.

B) MEDICINAL INVESTIGATIONAL RESEARCH (MIR)

Direttore: Claudio Pisano. Quest'Area, creata nel 2013, ha lo scopo di supportare la Ricerca Farmacologica preclinica, mirata allo sviluppo di nuovi approcci farmacologici. Il MIR è organizzato in unità tra loro integrate:

1) PRECLINICAL PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY che, a sua volta, si articola in:

Animal Facility per roditori

Rappresenta uno dei punti di forza del MIR, sia come dimensioni (oltre 10000 m²) sia come capacità di stabulazione, potendo ospitare oltre 30000 roditori. Attualmente lo stabulario del MIR ospita circa 9000 topi transgenici, molti dei quali sono stati creati in house.

Il benessere degli animali e la qualità dei risultati sperimentali sono supportati dalla possibilità di ospitare gli animali in un'area specific pathogen free (SPF).

Le punte di diamante dell'animal facility sono rappresentate dai metodi alternativi di analisi basati sull'utilizzo di sofisticate apparecchiature per l'imaging in vivo che utilizzando metodi fluorimetrici, ecografici e radiografici, permettono nel contempo osservazioni non invasive con alto valore prognostico ed una riduzione delle varie procedure sperimentali su animali.

Animal Facility per zebrafish

Il servizio Zebrafish fornisce le competenze per la generazione di linee transgeniche e mutanti e il supporto per il disegno e la realizzazione di studi di tossicologia.

Modelli geneticamente modificati di malattia

(linea attiva dal 2006; consulente: Mario DE FELICE)

Questa linea di attività fornisce servizi di consulenza per la generazione di modelli murini geneticamente modificati ed offre la possibilità di generare:

- Vettori di ricombinazione
- Knock-out costitutivo: la funzione del gene bersaglio verrà eliminata in tutte le cellule durante lo sviluppo e l'età adulta.
- Knock-out condizionale: comporta l'eliminazione o la disattivazione di un gene in un particolare organo, tessuto o tipo cellulare o in una determinata fase di sviluppo.
- Gene overexpression:

Integrazione casuale: questo approccio si basa sull'integrazione casuale del transgene nel genoma del pronucleo maschile dello zigote;

Integrazione mirata: questo approccio, detto "knock-in", si basa sull'inserimento mirato del transgene in un ben caratterizzato locus del genoma murino.

- Topi umanizzati: basata su un approccio di knock-in, è ottenuto dalla sostituzione del gene murino con la controparte umana, posizionando il gene nello stesso contesto biologico.

Pharmacokinetics/Pharmacodynamics

Attiva dal 2014. Effettua, attraverso metodologie analitiche quantitative (LC- Mass Spectrometry, HPLC), bioanalisi di varie classi di analiti. Si conducono studi sul metabolismo, tossicocinetica e farmacocinetica (ADME) a partire da campioni in vivo/in vitro. I modelli di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD), client-oriented, consentono ai committenti di prendere decisioni rapide e ben informate circa i programmi di sviluppo farmaceutico e il disegno di trial clinici. Quest'area è orientata all'applicazione di diversi approcci quantitativi, basati su una varietà di modelli, in tutte le fasi dello sviluppo farmaceutico.

Histopathology

Attiva dal 2014. Questa unità partecipa ai processi di drug discovery e drug development del MIR.

Le principali competenze dell'unità sono:

- identificazione di target organs
- correlazione morfo-funzionale tra dosi farmacologiche ed effetto.

Gli approcci comprendono marcatura chimica, procedure immunologiche come immunoistochimica e immunofluorescenza. L'area di istopatologia si associa al laboratorio di biochimica clinica del MIR, per gli esami di sangue/urine, e all'esame microscopico per la distinzione di tessuti sani dai patologici e l'identificazione di cellule, agenti infettivi e biomarkers.

2) DRUG DISCOVERY

Attiva dal 2013. Dispone di una collezione di centinaia di linee cellulari tra primarie e tumorali e numerosi cloni stabili prodotti in MIR (overesprimenti luciferasi) su cui vengono effettuati quotidianamente saggi di citotossicità, metabolici, di proliferazione e apoptosi. In quest'area vengono studiate l'attività biologica e il profilo tossicologico di prodotti destinati ad uso terapeutico, per uno sviluppo preclinico. I modelli cellulari a disposizione sono molteplici e rispondono all'esigenza di studiare in dettaglio gli

effetti organo-specifici di determinati composti. L'area dispone di una vasta chemoteca di molecole biologicamente attive con caratterizzazione funzionale. Il team di drug discovery si concentra sulla caratterizzazione degli effetti biochimici e farmacologici di molecole sia di origine sintetica che naturale in collaborazione con partner accademici e aziendali internazionali.

L'area Drug Discovery è impegnata nello sviluppo di futuri approcci terapeutici per molte patologie umane, con un particolare interesse nei confronti dell'oncologia e tumori rari.

3) PROTEIN FACTORY & FUNCTIONAL GENOMICS

Attiva dal 2015. La Protein Factory è una unità all'avanguardia nel campo della produzione di proteine ricombinanti. I metodi di clonaggio, basati su high throughput screening, consentono di inserire i DNA di interesse in vari vettori con un multiple choice di TAGs. Le condizioni di espressione vengono ottimizzate su differenti ospiti cellulari (mammalian, baculo e strains batterici)

e performato in base alle esigenze del cliente e al target proteico, fino allo scale-up su media scala. La protein factory è specializzata nella produzione di proteine ricombinanti, biosimilari, anticorpi monoclonali ricombinanti o standard per saggi immunologici.

L'Unità di Functional Genomics è attrezzata per compiere approfondite analisi molecolari su DNA e RNA, che vanno dal sequenziamento di genomi ai profili di espressione genica mediante microarray e PCR real time. L'utilizzo di strumentazioni all'avanguardia nel settore della genomica funzionale quale ION TORRENT è uno dei fiori all'occhiello dell'area di Functional Genomics.

4) NATURAL PRODUCTS

Attiva dal 2015. Dedicata all'estrazione di componenti attivi da molteplici matrici vegetali impiegando acqua, alcol etilico, glicerina, olio o loro miscele come veicoli estraenti.

Le potenziali attività dell'area Natural Products spaziano dal trattamento della materia prima all'estrazione e alla liofilizzazione. Grazie alla stretta interconnessione tra le unità del MIR, è possibile sviluppare e associare la produzione alle analisi chimiche quali-quantitative e alla flessibilità di studi di attività biologica. Lo scopo dell'area è quello di imporsi sul mercato in molteplici settori della ricerca e della tecnologia, come ad esempio quello alimentare, erboristico, fitoterapico, cosmetico, ecc. L'area si avvale anche di apparecchiature innovative come Naviglio estrattore® e liofilizzatori ad elevata capacità.

5) FORENSIC GENETICS

Attivo dal 2015. Il laboratorio conduce procedure analitiche, certificate secondo la norma ISO 9001:2008 (è in corso il procedimento per la certificazione ISO/IEC 17025). Le analisi possibili comprendono la tipizzazione delle tracce biologiche e l'ottenimento di profili genetici da campioni di saliva, sangue, sperma e ossa.

PRINCIPALI RISULTATI CONSEGUITI NELL'AREA MIR

I risultati conseguiti nei tre anni dalla nascita del MIR sono riassunti in relazione alle aree tematiche nelle quali l'area è stata impegnata in oltre 300 studi.

Oncologia

MIR ha stabilito accordi con aziende farmaceutiche internazionali per la valutazione di nuovi farmaci diretti contro specifiche alterazioni tumorali (Target Therapy) in tumori quali Epatocarcinoma e Colangiocarcinoma. In particolare, l'attività di queste nuove molecole viene valutata in modelli di tumore provenienti da pazienti (PDX) realizzati dal MIR.

MIR ha un accordo con una azienda Biotech internazionale per lo studio e lo sviluppo di un innovativo sistema di veicolamento di un farmaco antitumorale, in grado di riconoscere una specifica proteina espressa in alcuni tumori.

In particolare, i ricercatori del MIR dopo avere identificato l'espressione della proteina target del nuovo antitumorale nel

Mesotelioma, stanno conducendo le valutazioni dell'efficacia nei modelli in vivo di questo tumore. Tale sperimentazione, se positiva, potrà condurre nei prossimi mesi l'azienda Biotech proprietaria del nuovo farmaco, a valutarne l'efficacia in pazienti affetti da questo tumore per il quale non esistono al momento terapie realmente efficaci.

MIR ha sviluppato e continua a sviluppare, una serie di modelli di tumore umano denominati Patient Derived Xenograft (PDX), in collaborazione con Centri Clinici di eccellenza nel campo delle terapie oncologiche, che rappresentano, quella che oggi viene ritenuta la modellistica di riferimento per la valutazione delle potenzialità terapeutiche di nuovi farmaci. In questo contesto, il MIR è impegnato a valutare approcci terapeutici che si basano su vaccini, terapie geniche e cellulari per specifiche neoplasie.

In collaborazione con il Meyer Children's Hospital di Firenze, i ricercatori del MIR hanno dimostrato, in modelli preclinici di Glioma, l'efficacia di un approccio terapeutico diverso dalle terapie in uso, con possibile utilizzazione in tumori recidivanti o non responsivi alla Golden Standard Therapy.

La ricerca farmacologica, interna al MIR, ha permesso la identificazione di nuove molecole, con un innovativo meccanismo d'azione, dirette contro targets presenti in vari tipi di neoplasie umane. Tali molecole sono oggetto della presentazione di due domande di brevetto.

Patologie Oculari

Nel contesto delle collaborazioni con Aziende Farmaceutiche il

MIR ha contribuito allo sviluppo preclinico di nuovi farmaci per diverse patologie degenerative croniche quali il Glaucoma e la Retinite Pigmentosa. Nell'ambito di queste sperimentazioni precliniche, che hanno condotto alla generazione di modelli murini, sono state individuate molecole con alte potenzialità terapeutiche nel contrastare la progressione sia della retinite pigmentosa che del glaucoma. I risultati saranno poi oggetto di sperimentazione clinica. È da sottolineare che la generazione di tali modelli e le complesse valutazioni sia strumentali che di istopatologia effettuate dai ricercatori del MIR, rappresentano una realtà di ricerca presente solo in pochi laboratori al mondo.

Obesità e Diabete

Importanti aziende operanti sia nel campo della Farmaceutica che della Nutraceutica, hanno affidato nell'ultimo anno al MIR, la valutazione dell'efficacia e della farmacocinetica di nuovi prodotti mirati a ridurre i livelli di colesterolo e di alcune complicanze dovute all'insorgenza del diabete insulino-resistente, nei modelli preclinici sviluppati dai ricercatori del MIR. I risultati ottenuti ad oggi hanno permesso ad una di queste aziende di pianificare lo sviluppo della molecola in pazienti con Ipercolesterolemia.

Produzione di proteine ricombinanti

La recente attivazione delle attività di ricerca nella Protein Factory, la struttura interna al MIR, dedicata alla produzione di proteine, ha permesso un importante accordo con una azienda farmaceutica estera, per la messa a punto dei metodi di sintesi per la produzione industriale di una proteina terapeutica.

Prodotti Naturali

L'unità di Natural Products, attiva da un anno, che ha come obiettivo l'estrazione da matrici naturali di composti bioattivi da utilizzare nel campo della nutraceutica e cosmeceutica ha già all'attivo commesse per l'estrazione e liofilizzazione di estratti per conto terzi.

Nell'ambito di un progetto MIR riguardante l'ottimizzazione della estrazione dei componenti bioattivi del Propoli prodotto in Campania, sono state identificate le condizioni di estrazione ed i componenti bioattivi (collaborazione con Università di Salerno, Facoltà di Farmacia) del propoli proveniente da diverse zone del territorio Irpino-Campano. Nei prossimi mesi si procederà alla sua produzione su larga scala al fine di un suo sviluppo come prodotto nutraceutico.

C) LIFE & MIND SCIENCE SCHOOL (LIMSS)

Direttore: Gennaro Marino. È l'area di Biogem dedicata all'alta formazione ed alla diffusione della cultura scientifica.

Biogem ha acquisito la qualifica di Organismo di Formazione con Decreto n.172 del 04/11/2011 dell'Agenzia per il lavoro e l'istruzione della Regione Campania.

Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecnologie Genetiche (attivo dall'anno accademico 2006/2007) in convenzione tra Biogem s.c.a.r.l e le Università di Bari "Aldo Moro", di Foggia, di Napoli "Federico II" e del Sannio (Sede amministrativa). Il corso di studi, a numero programmato, si svolge in regime residenziale. 124 studenti laureati dall'istituzione del corso di laurea. Il successo del corso di studio è documentato dall'elevato numero di candidati alla selezione in ingresso, dalla totalità degli studenti che si laureano entro i tempi previsti dal piano di studi, dal successo nell'accesso a corsi di dottorato in prestigiose istituzioni italiane e straniere.

University Industry Internship Program (UIIP). Corsi di formazione per laureati, finanziati da imprese che ne commissionano il profilo, e che sono realizzati da uno staff Biogem di consolidata esperienza, avvalendosi di docenti specificamente reclutati, provenienti sia dal mondo Accademico e della Ricerca, sia dal mondo delle Professioni (docenti aziendali, trainer professionisti ecc.), al fine di sviluppare un sistema di

training orientato all'alternanza di diversi approcci didattici. Le tematiche sono quelle connesse alla bioinformatica e alle ICT. Nel corso degli ultimi sei anni del Programma UIIP sono stati formati e avviati al lavoro oltre 1400 allievi e sono state coinvolte oltre 50 aziende di primaria importanza (come Engineering, Reply, Ericsson, BNL, Poste Italiane, TIBCO Academy, Meware Academy, SAS Academy, Accenture Academy e TI&M). Il placement medio è del 95%.

Dottorati di Ricerca (22 dottori di ricerca in 4 cicli) in collaborazione con le Università Federico II di Napoli, del Sannio, di Salerno, di Milano- Bicocca, Seconda Università di Napoli, Stazione Zoologica “Anton Dohrn” di Napoli.

Master Internazionale di II livello in Biogiuridica (52 diplomati in 3 edizioni) in collaborazione con le Università del Sannio, LUMSA di Roma, “Suor Orsola Benincasa” di Napoli, “Angelicum” di Roma, Link Campus – University of Malta di Roma, Università Parigi V, l'Istituto Ecsel di Roma).

Corsi ECM

Tecnica e pratica in embriologia della riproduzione, 22 Novembre 2014

Modelli animali: utilizzo e benessere, 15 dicembre 2015

Ambiente e salute umana: nuove strategie di studio attraverso la modellistica animale, 14 Dicembre 2015



vedute del complesso Biogem nel verde della campagna irpina



8 LE ATTIVITÀ AMMINISTRATIVE

L'amministrazione di Biogem (direttore Tullio Bongo), che opera secondo gli standard della certificazione ISO 9001:2008, oltre alla gestione ordinaria, ha curato:

- la gestione in completa autonomia di tutti i Bandi di gara per la fornitura dei beni e servizi;
- l'amministrazione dei progetti di ricerca (dal budgeting alla rendicontazione);
- l'analisi per interventi volti al miglioramento dell'efficienza energetica della struttura e l'implementazione di pratiche finalizzate alla riduzione costante dei costi e dell'impatto negativo sull'ambiente.

Si riporta una tabella esplicativa dei principali risultati conseguiti:

Gare e procedure

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
GARE SOVRASOGLIA	1			1	1	1	1	2	4	3	1
GARE SOTTOSOGLIA				1	2	3	4	8			
AFFIDAMENTI IN ECONOMIA	287	769	822	758	527	491	695	810	855	799	391

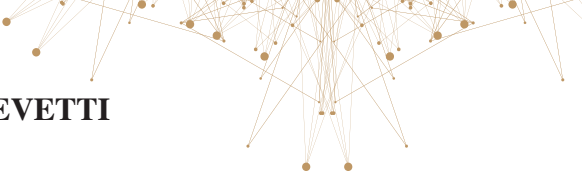
Progetti di ricerca ea infrastrutture

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	213	2014	2015	2016
INTERNAZIONALI		2	2	2	2	4	3	1	1		
PRIVATI NAZIONALI	2	2	2	2	2	3	1	3	1	1	1
NAZIONALI	4		2	2	2	14	17	16	23	19	7
REGIONALI	2		2	3	2	2	4	3	6	6	6
EXTRACOMUNITARI				1	1	1	1	1		2	2
totale	8	4	8	10	9	22	25	24	30	28	16

Trend spesa energetica

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
costo utenza	487	552	609	494	492	498	424	416	384

*con un ampliamento del 30% degli spazi



9 PUBBLICAZIONI E BREVETTI

PUBBLICAZIONI SU RIVISTE SCIENTIFICHE
INTERNAZIONALI CON PRIMO, SENIOR/CO-AUTORE
E/O COLLABORATORE AFFERENTE A BIOGEM

ANNO	ARTICOLI	IF MEDIO
2007	2	4,24
2008	2	5,26
2009	11	3,27
2010	16	6,80
2011	14	7,04
2012	16	5,81
2013	9	7,03
2014	20	4,80
2015	15	4,20
2016 (parziale)	11	4,00

BREVETTI

Biogem, unitamente ad altre unità di ricerca italiane e inglesi, è titolare di 5 brevetti internazionali, attualmente in fase di sviluppo, finalizzati a nuovi farmaci per psoriasi e patologie oncoematologiche:

1. Cyclopentanone and cyclopentenone derivatives as potent activators of HSF-1/Improvements in Pharmaceutically Useful Compounds (“4-aza”)
2. Improvements in Pharmaceutical Compositions (“Thiol Adducts”)
3. Improvements in Pharmaceutical Compositions (“208”)

4. Synthetic Method and Novel Chemical Compounds

5. Methods for Inhibiting IKK

Sono state presentate, inoltre, due domande di brevetto per molecole con un innovativo meccanismo d'azione ad attività antitumorale



10 CONVEGNI E SEMINARI

EuTRACC Practical Course on RECOMBINEERING, 17-22 Settembre 2007

Il rene policistico: un approccio traslazionale, 24 Aprile 2010
Biomarcatori e Diagnostica, 6 Marzo 2012.

I Edizione del Convegno “L’Accademia delle Idee”, in collaborazione con la Società Italiana di Nefrologia, 5-6 Luglio 2013

II Edizione del Convegno “L’Accademia delle Idee”, in collaborazione con la Società Italiana di Nefrologia 1-3 Settembre 2014

Up-to-Date in Nefrologia, 8-9 Settembre 2014 (Accreditato ECM)
Il microbiota intestinale: fatti e misfatti, 9 Marzo 2015

Malattie endocrine e nefrologiche ad impronta genetica, 8-9 Settembre 2015 (Accreditato ECM)

La malattia policistica: genetica, fisiopatologia, clinica, e prospettive di terapia, 3 Settembre 2016 (Accreditato ECM)

International Conference: the Kidney in Genetic and Rare Diseases, in collaborazione con la Seconda Università di Napoli, promosso dalla Fondazione Internazionale Menarini , 27-29 Ottobre 2016



il museo "Biogeo"

Museo di Storia della Terra e della Vita, nato in convenzione con l'INGV e Università del Sannio, inaugurato nel 2009, ampliato, riorganizzato e collocato in più idonea sede nel 2016, ospita un rilevante numero di fossili, di antichi strumenti scientifici, di ricostruzioni di reperti, tra cui l'imponente scheletro dell'*Allosaurus Fragilis*, e di rappresentazioni grafiche dell'evoluzione della vita nelle sue quattro fasi fondamentali (acqua, terra, aria e cultura). In Biogeo è collocata la Quadrisfera, che consente di assistere ad una multiproiezione di quattro filmati sincronizzati grazie ad un complesso gioco di monitor e specchi. Accanto ai reperti, Biogeo espone una Megapiramide multimediale, un exhibit di grandi dimensioni che consente di visualizzare filmati in 3D che illustrano aspetti specifici della dinamica terrestre e della nascita della vita sulla terra. È, inoltre, presente un dinosauro animatronic "T-REX" e una sala multimediale 7D di 16 posti, per la proiezione di filmati scientifici.





incontro dei ricercatori con il premio nobel Oliver Smithies

Ispirandosi alla nota opera di Charles P. Snow del 1959, nella quale si auspica un nuovo paradigma culturale per il superamento della dicotomia tra “scienze umane” e “scienze esatte”, Biogem organizza ogni anno, agli inizi di Settembre, il meeting “Le Due Culture”: convegni scientifici, incontri letterari ed eventi artistici ispirati alla logica del dialogo tra umanisti e scienziati intorno a temi “fondamentali”.

L’obiettivo del Meeting è contribuire al confronto tra gli esponenti della cultura scientifica ed umanistica, divenendo negli anni un evento di crescente importanza che ha visto nelle prime sette edizioni la partecipazione di premi Nobel e grandi protagonisti delle 2 culture.

Temi delle precedenti edizioni:

2009: *Per il cinquantesimo de “Le Due Culture” di C. P. Snow*

2010: *La vita*

2011: *Umanisti e scienziati per l’Italia unita*

2012: *Il tempo: enigma al crocevia delle due culture*

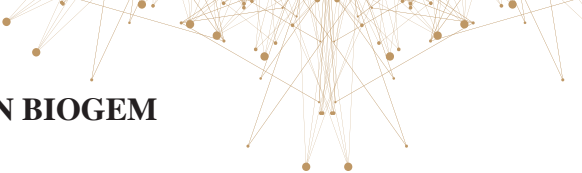
2013: *Il dubbio*

2014: *La memoria e l’oblio*

2015: *La bellezza*

2016: *“Tutti gli animali, io pure, si esprimono” (K. Popper)*

Gli Atti dei Meeting sono pubblicati nella Collana “Le Due Culture” - dedicata alla memoria di Maria Antonia Gervasio - inizialmente edita in proprio e dal 2015 dall’Editore Rubbettino.



13 AZIENDE OPERANTI IN BIOGEM

BOUTY S.P.A.

Società farmacologica del Gruppo IBSA Institut Biochimique SA, con sede a Lodi, rappresenta oggi una delle società leader del settore, da sempre attenta alle specifiche esigenze di pazienti e consumatori, pronta a valorizzare le innovazioni in ambito di ricerca e sviluppo per offrire prodotti innovativi e di qualità.

CAREBIOS S.R.L.

Impegnata nella ricerca preclinica, in particolare nello studio di terapie contro il cancro attraverso l'utilizzo di diversi modelli sperimentali in grado di predire accuratamente l'efficacia clinica di nuovi farmaci

PENTARES BIOPHARMA S.R.L.

Società di Drug-Discovery per la ricerca e lo sviluppo sperimentale di farmaci innovativi per tumori chemioresistenti e per il trattamento della psoriasi.

TAKIS S.R.L.

Azienda specializzata nelle biotecnologie, di base a Roma, con più di 10 anni di esperienza nella ricerca farmacologica, ha contribuito alla validazione di nuovi targets per il trattamento di malattie virali croniche e del cancro.

UNITÀ DELL' UNIVERSITÀ BICOCCA DI MILANO

Supporto e consulenza strategica, commerciale e di marketing per la brevettazione di un modello nel settore farmaceutico e biomedicale.



Biogem è raggiungibile mediante:

Autostrade:

A16 Napoli – Bari, casello Grottaminarda a km 18

Strade:

SS90 delle Puglie (Napoli – Foggia)
SS90 Bis (Benevento – Ariano Irpino)

Ferrovie:

Linea Roma-Caserta-Bari, scalo ferroviario di Ariano I. a km 3

Aeroporti:

Napoli “Capodichino” a km 100
Foggia “Gino Lisa” a km 50

Via Camporeale Area P.I.P.
(posizione GPS 41.199525, 15.133034)

Ariano Irpino (AV) - Italy
Ph. +390825881811 - Fax +390825881812
www.biogem.it - biogem@biogem.it