

Inibitori multibersaglio della via di Hedgehog e loro usi.

KEYWORDS

- TERAPIA ANTITUMORALE
- CELLULE STAMINALI TUMORALI
- INIBITORI DI SMO
- INIBITORI DI GLI
- HEDGEHOG
- MEDULLO-BLASTOMA
- CARCINOMA BASO-CELLULARE
- GLIOMA
- TUMORE PANCREATICO

AREA

- FARMACEUTICA

CONTATTI

➤ TELEFONI
+39.06.49910888
+39.06.49910855

➤ EMAIL
u_brevetti@uniroma1.it

Priorità

n. 102013902168716
(ex RM2013A000366) del 25.06.2013.

Tipologia Deposito

Brevetto per invenzione.

Co-Titolarità

Sapienza Università di Roma 90%,
Università degli Studi di Siena 10%.

Inventori

Bruno Botta, Alberto Gulino, Maurizio Botta, Mattia Mori, Lucia Di Marcotullio, Paola Infante, Francesca Ghirga, Sara Toscano, Cinzia Ingallina, Romina Alfonsi.

Settore industriale & commerciale di riferimento

Terapia target specifica nei confronti dei tumori causati da un'iperattivazione della via di Hedgehog.

Stato di sviluppo

Sono in corso studi di farmacocinetica e test di tossicità volti al completamento della fase preclinica, prima di procedere con la sperimentazione clinica del composto identificato.

Disponibile

Cessione, Licenza, Ricerca, Sviluppo e Sperimentazione.

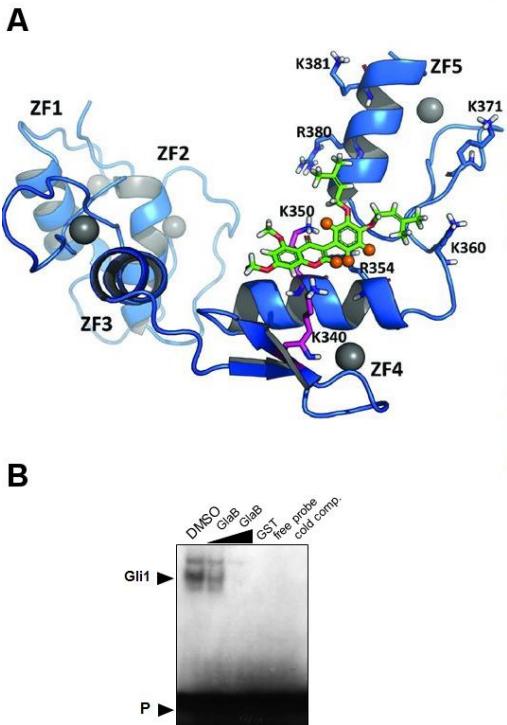


Fig. 1 Analysis of Gli1/GlaB interaction.

- A) The predicted binding mode of GlaB (green sticks) to Gli1ZF (blue cartoons). Residues highlighted by the single-point mutation study to impact on Gli1 binding to DNA are shown as blue sticks; K340 and K350 of the GlaB binding site are colored magenta. GlaB protons highlighted by the NMR study are shown as orange spheres.
B) Inhibition of Gli1/DNA binding by GlaB. EMSA using recombinant GST-Gli1ZF-WT in the presence of different concentrations of GlaB or with DMSO only. The shifted complex is competed with a 50 × excess of cold probe.

Abstract

Un'attivazione incontrollata della via di segnale Hedgehog può condurre a numerosi tipi di cancro tra cui il medulloblastoma, il carcinoma a cellule basali, il glioma e il tumore al pancreas. Al fine di identificare piccole molecole in grado di interferire nel legame di Gli1 (fattore di trascrizione ed effettore finale della pathway) al DNA”, una libreria *in house* composta di più di 1000 prodotti naturali è stata sottoposta a uno screening computazionale (docking) nel sito di binding al DNA della proteina Gli1 (ZF4 e ZF5). Tale docking ha permesso di selezionare sei molecole di cui è stata valutata l'attività mediante il saggio di funzionalità trascrizionale Gli-dipendente. Tra queste molecole, l'isoflavone naturale Glabrescione B (GlaB) ha mostrato efficacia nell'inibire la via di Hedgehog e la crescita tumorale *in vitro* e *in vivo*.

Pubblicazioni

- ❖ AA.VV. Gli1/DNA interaction is a druggable target for Hedgehog-dependent tumors. *EMBO Journal*, 2015, 34(2), 200-217.
- ❖ AA.VV. Inhibition of Hedgehog-dependent tumors and cancer stem cells by a newly identified naturally occurring chemotype. *Cell Death & Disease*, 2016, 7, e2376.
- ❖ AA.VV. Polymeric glabrescione B nanocapsules for passive targeting of Hedgehog-dependent tumor therapy *in vitro*. *Nanomedicine*, 2017, 12(7), 711-728.



Inibitori multibersaglio della via di Hedgehog e loro usi.

Descrizione Tecnica

Molecole di origine naturale potentialmente in grado di modulare la via di segnale di Hedgehog sono state selezionate *in silico*. Per gli antagonisti di SMO, è stato seguito un approccio farmacoforico *ligand-based* incentrato sulla struttura chimica di alcuni antagonisti SMO in sperimentazione clinica.

Per gli inibitori di Gli1 sono stati utilizzati metodi structure-based basati sulla struttura cristallografica del complesso Gli1/DNA.

Questi modelli sono stati utilizzati per filtrare la libreria *in house* e selezionare alcuni composti che sono stati testati *in vitro* e *in vivo*. Gli studi sperimentali hanno evidenziato il Glabrescione B (GlaB) come potente inibitore specifico della via di segnale Hedgehog, mostrando effetti antitumorali *in vitro* e *in vivo* in modelli di medulloblastoma e carcinoma a cellule basali.

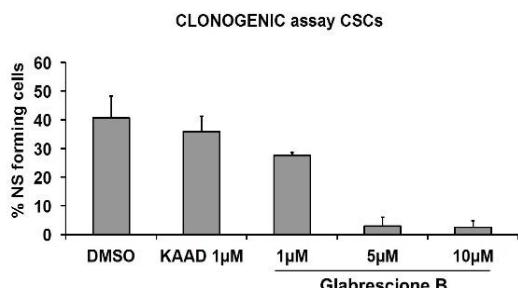


Fig. 2 Effect of GlaB on the self-renewal of CSCs.

Tecnologia & Vantaggi

Il Glabrescione B (GlaB) è un isoflavone naturale che inibisce in modo specifico la via di segnale Hedgehog competendo con il DNA per il legame sulla proteina Gli1. Al contrario degli inibitori di Hedgehog attualmente approvati da FDA (Vismodegib e Sonidegib) o in fase di sperimentazione clinica che agiscono sul recettore SMO situato a monte (upstream) della via di segnale Hedgehog, il GlaB agisce principalmente a valle (downstream) bloccando l'ultimo effettore della via, ovvero il fattore di trascrizione Gli1.

Questo meccanismo di azione, verificato sperimentalmente tramite EMSA, spettroscopia NMR e numerosi saggi cellulari, comporta un duplice vantaggio competitivo rispetto agli antagonisti di SMO: i) la molecola non risente delle mutazioni farmaco-resistenti identificate sul recettore SMO in pazienti trattati con antagonisti SMO; ii) la molecola funziona anche in tumori in cui l'attivazione aberrante di Hedgehog, e quindi l'iperattivazione di Gli1, avviene in modo indipendente da SMO.

Ad oggi, il blocco diretto di Gli1 è un meccanismo esclusivo e unico della molecola GlaB. Inoltre il GlaB è non tossico *in vivo* fino a dosi elevate ed è specifico per Gli1.

Applicazioni

Le possibili applicazioni del Glabrescione B (GlaB) come agente terapeutico riguardano i tumori dipendenti dalla via di segnale di Hedgehog.

In questo settore, particolare rilievo è dato ai tumori cerebrali come il medulloblastoma, in cui il ruolo di questa via di segnale è stato caratterizzato a fondo e per il quale non esiste ancora una cura effettiva.

Dato che l'attivazione aberrante della via di Hedgehog è stata riscontrata anche in altri tipi di tumore come glioma, carcinoma a cellule basali, leucemia mieloide multipla, tumore al pancreas, polmoni, stomaco, prostata, ovaie, colon, fegato, mammella, il GlaB può essere utilizzato come agente terapeutico in tutti i tumori dipendenti dalla via di segnale Hedgehog. È previsto l'utilizzo come agente unico, o in combinazione con altri agenti antitumorali.

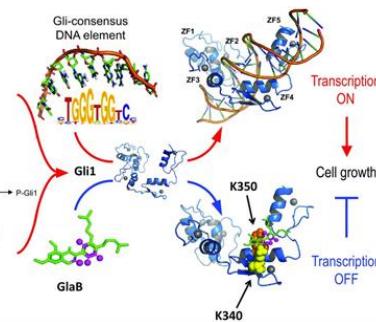


Fig. 3 Schematic model of GlaB mechanisms of action.

CONTATTI

➤ TELEFONI
+39.06.49910888
+39.06.49910855

➤ EMAIL
u_brevetti@uniroma1.it

