

# Inibitori di Notch per uso nel trattamento della Leucemia Linfoblastica acuta a cellule T.

## KEYWORDS

- INIBITORI DELLA VIA DI SEGNALAZIONE DI NOTCH
- PICCOLE MOLECOLE
- COMPOSTI DI ORIGINE NATURALE
- LEUCEMIA
- TERAPIA ANTITUMORALE
- TERAPIA MIRATA
- TERAPIA PER PATOLOGIE DIPENDENTI DA NOTCH

## AREA

- FARMACEUTICA

## CONTATTI

- TELEFONI  
+39.06.49910888  
+39.06.49910855
- EMAIL  
[u\\_brevetti@uniroma1.it](mailto:u_brevetti@uniroma1.it)

## Priorità

n. 102016000132360 del 29.12.2016.

## Tipologia Deposito

Brevetto per invenzione.

## Co-Titolarità

Sapienza Università di Roma 60%, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) 40%.

## Inventori

Rocco Palermo, Mattia Mori, Luca Tottone, Francesca Ghirga, Nadezda Zhdanovskaya, Cinzia Ingallina, Francesca Giulimondi, Deborah Quaglio, Bruno Botta, Isabella Screpanti.

## Settore industriale & commerciale di riferimento

Industria farmaceutica focalizzata allo sviluppo di approcci terapeutici innovativi nelle patologie dipendenti da Notch.

## Stato di sviluppo

Sviluppo pre-clinico di nuovi inibitori del signaling di Notch di origine naturale.

## Disponibile

Cessione, Licenza e Collaborazione.

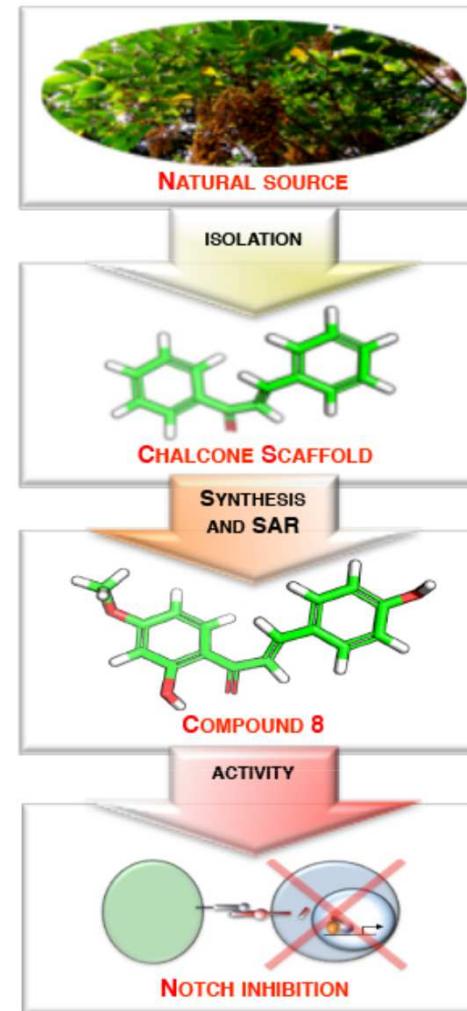


Fig.1 Il composto 8 è un nuovo derivato calconico sintetico caratterizzato da potente attività inibitoria del signaling di Notch.

## Abstract

Circa 1000 molecole di una libreria di composti naturali sono state raggruppate in clusters secondo un approccio chemoinformatico. L'analisi dei risultati ottenuti da saggi biochimici e funzionali effettuati sulle molecole rappresentative degli 8 clusters più popolati ha identificato il calcone C quale nuovo inibitore di Notch. Al fine di potenziarne l'attività, è stata sintetizzata una serie di analoghi strutturali del calcone C.

L'analisi combinata di studi di "Structure-Activity-Relationships" (SAR) e test biologico-funzionali su cellule di T-ALL umana ha identificato un analogo di sintesi, denominato composto 8, con capacità inibitorie del signaling Notch e della proliferazione cellulare potenziate rispetto allo scaffold C.

## Pubblicazioni

- ❖ Mori M., Tottone L., Quaglio D., Zhdanovskaya N., Ingallina C., Fusto M., Ghirga F., Peruzzi G., Crestoni M.E., Simeoni F., Giulimondi F., Talora C., Botta B., Screpanti I., Palermo R. Identification of a novel chalcone derivative that inhibits Notch signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Scientific Reports* 7, Article number: 2213 (2017); doi:10.1038/s41598-017-02316-9.



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

ASuRTT \_ UFFICIO VALORIZZAZIONE E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO  
SETTORE BREVETTI E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

➤ <http://uniroma1.it/ricerca/brevetti>

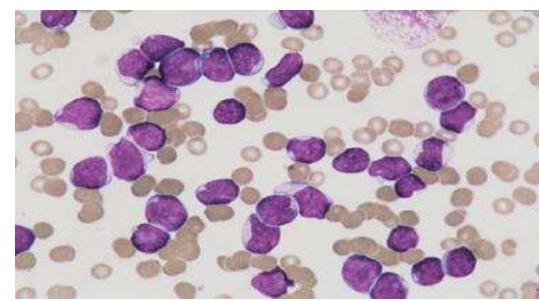
# Inibitori di Notch per uso nel trattamento della Leucemia Linfoblastica acuta a cellule T.

## Descrizione Tecnica

Sono stati sviluppati nuovi inibitori del signaling di Notch con struttura chimica a base calconica. E' stata progettata e sintetizzata una serie di analoghi derivati dalla struttura chimica del composto attivo primario (hit compound) e attraverso studi di relazione struttura-attività (SAR) è stato sviluppato un composto con attività potenziata (lead compound). In particolare, trattamenti di breve durata e a concentrazioni dell'ordine del micromolare con il lead compound promuovono il blocco del signaling di Notch e l'arresto della proliferazione in linee cellulari umane di T-ALL.

E' importante notare che l'esposizione al lead compound non influenza significativamente la proliferazione in linee cellulari indipendenti da Notch.

Fig. 2 Leucemia linfoblastica acuta a cellule T. (immagine adattata da <http://emedicine.medscape.com/article/990113-overview>).



## CONTATTI

- TELEFONI  
+39.06.49910888  
+39.06.49910855
- EMAIL  
[u\\_brevetti@uniroma1.it](mailto:u_brevetti@uniroma1.it)



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

## Tecnologia & Vantaggi

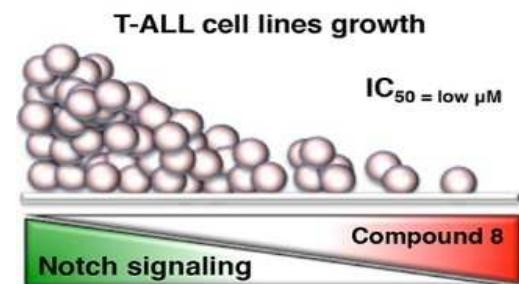
Considerato l'elevato numero di malattie e tumori correlati all'iper-attivazione di Notch è necessario sviluppare nuove terapie efficienti e sicure indirizzate all'inibizione selettiva di questo signaling. L'approccio farmacologico più promettente è rappresentato dai trattamenti con piccole molecole che inibiscono l'attività enzimatica delle gamma-secretasi (GSIs). Le potenziali applicazioni cliniche delle GSIs nelle terapie anti-tumorali sono limitate dalla resistenza primaria e/o dagli effetti collaterali associati ai trattamenti. Un'altra classe di agenti terapeutici anti-Notch è rappresentata dagli anticorpi monoclonali (mAbs) che interferiscono con la formazione del legame tra il recettore Notch ed il ligando. L'impiego terapeutico degli mAbs è limitato dalla non adeguata farmacocinetica e penetrabilità mostrata in alcuni contesti tessutali, dalla limitata durata d'azione, dalle risposte immunitarie associate e dai costi di produzione relativamente alti. Nuovi approcci terapeutici anti-Notch basati su piccole molecole di origine naturale, come le molecole della famiglia dei calconi, promettono più efficiente diffusione tissutale e clearance plasmatica e ridotti costi di produzione rispetto alle attuali terapie anti-Notch.

## Applicazioni

La presente invenzione ha come oggetto l'identificazione di nuove molecole di origine naturale e di loro derivati dotati di attività inibitoria del signaling di Notch e di attività anti-proliferativa in linee cellulari umane di T-ALL. L'invenzione propone lo sviluppo di nuovi agenti anti-tumorali con struttura chimica a base calconica al fine di offrire possibili future terapie complementari e/o alternative a quelle convenzionali nella T-ALL.

Inoltre, l'uso di queste molecole è potenzialmente estensibile a tutti i tumori, sia solidi che ematologici, e alle malattie non oncologiche, come ad esempio le patologie vascolari, in cui l'aberrante attività del signaling di Notch contribuisce allo sviluppo della patologia e alla resistenza ai trattamenti convenzionali.

Fig. 3 Il composto 8 è un potente inibitore del signaling di Notch e della proliferazione in linee cellulari umane di T-ALL.



ASuRTT \_ UFFICIO VALORIZZAZIONE E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO  
SETTORE BREVETTI E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

➤ <http://uniroma1.it/ricerca/brevetti>