

MiRNA per il trattamento e per la diagnosi in vitro dei tumori farmacoresistenti.

KEYWORDS

- microRNA
 - TERAPIA
 - DIAGNOSTICO
 - RESISTENZA
 - MELANOMA
-
- CHIMICA E BIOTECNOLOGIE

CONTATTI

- TELEFONI
+39.06.49910888
+39.06.49910855
- EMAIL
u_brevetti@uniroma1.it

Priorità

n. 102018000004384 del 11.04.2018

Tipologia Deposito

Brevetto per invenzione.

Co-Titolarietà

Sapienza Università di Roma 33%, Istituti Fisioterapici Ospitalieri 34%, Istituto Nazionale Tumori I.R.C.C.S. "Fondazione G. Pascale" 33%.

Inventori

Gennaro Ciliberto, Paolo Antonio Ascierio, Luigi Fattore, Gerardo Botti, Rita Mancini.

Settore industriale & commerciale di riferimento

L'oggetto divulgato nelle rivendicazioni sembra essere applicabile a livello industriale nelle biotecnologie.

Stato di sviluppo

L'invenzione è stata sperimentata su cellule umane in vitro e confermata in campioni provenienti da pazienti che hanno sviluppato resistenza ai farmaci.

Disponibile

Cessione, Licenza, Ricerca, Sviluppo, Sperimentazione e Collaborazione.

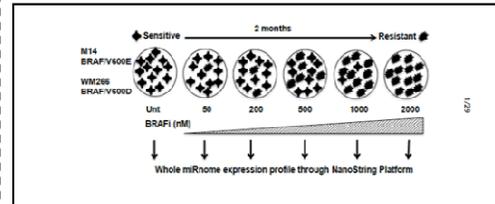


Fig. 1 Rappresentazione schematica della selezione in vitro di due linee cellulari di melanoma mutate in BRAF (M14 e WM266) fino allo sviluppo della resistenza a un inibitore di BRAF ottenuta aumentando le dosi del farmaco per circa due mesi. Ad ogni fase di aumento del farmaco sono stati estratti gli RNA totali per eseguire l'analisi dei miRNA tramite la piattaforma Nanostring.

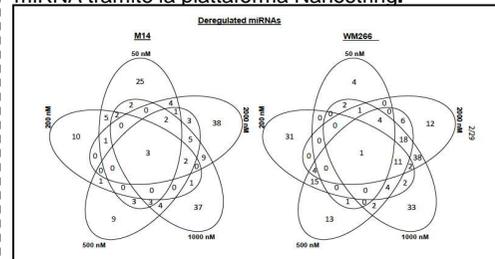


Fig. 2 I diagrammi di Venn mostrano che ogni passaggio di selezione è caratterizzato da una serie distinta di cambiamenti nell'espressione dei miRNA.

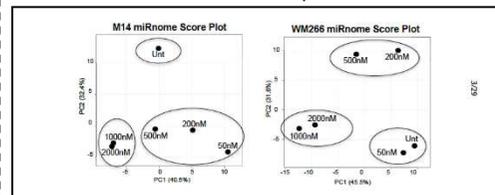


Fig. 3 L'analisi delle componenti principali (PCA) dei dati di Nanostring mostra che i cambiamenti dell'intera espressione del miRNome (n = 800 miRNA, punti neri) sono in grado di distinguere diversi stati di sensibilità al farmaco.

Abstract

La presente invenzione riguarda l'utilizzo dei miRNA per la diagnosi della resistenza in vitro nei tumori ai farmaci che inibiscono la via BRAF/MEK. Questo fenomeno può infatti stimolare o inibire l'espressione di specifici miRNA. Quindi i tumori interessati sono caratterizzati da mutazione nella chinasi BRAF come: melanoma, carcinoma del colon-retto, carcinoma papillare della tiroide, carcinoma polmonare non a piccole cellule, tumori cerebrali, linfoma non Hodgkin. Stando alla presente invenzione, il metodo può comprendere la misurazione dell'espressione delle seguenti combinazioni di miRNA: miR-199b-5p e miR-4488; miR-199b-5p e miR-4443; miR-4488 e miR-4443; miR-199b-5p, miR-4443 e miR-4488; miR-199b-5p e miR-204-5p.

Pubblicazioni

- ❖ Fattore L, et al. "MicroRNAs in melanoma development and resistance to target therapy", *Oncotarget*. 2017 Mar 28; 8(13): 22262-22278, doi:10.18632/oncotarget.14763;
- ❖ Fattore L, et al. "miR-579-3p controls melanoma progression and resistance to target therapy". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Aug 23;113(34):E5005-13. doi: 10.1073/pnas.1607753113. Epub 2016 Aug 8.



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

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

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

MiRNA per il trattamento e per la diagnosi in vitro dei tumori farmacoresistenti.

Descrizione Tecnica

La presente invenzione riguarda l'uso di microRNA come biomarcatori per la diagnosi in vitro della resistenza dei tumori alla via MAPK. Secondo la realizzazione della presente invenzione, il metodo può comprendere la misurazione di differenti combinazioni di miRNA in campioni biologici liquidi come sangue, siero, plasma, urina. Un ulteriore scopo della presente invenzione si basa sull'uso di antagonisti di miRNA oncogenici e/o di analoghi di miRNA oncosoppressori per il trattamento di tumori resistenti ai farmaci che colpiscono la via delle MAPK. Queste molecole, preferibilmente gli analoghi di miRNA, secondo la presente invenzione possono essere veicolate da nanoparticelle lipidiche poiché l'uso di molecole a base di RNA nudo in terapia è ostacolato dalla loro rapida degradazione enzimatica nei fluidi biologici.

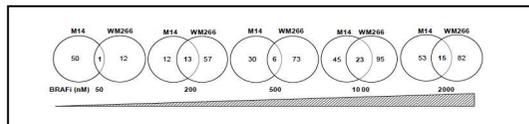


Fig. 4 I diagrammi di Venn mostrano i miRNA deregolati in comune tra le cellule di melanoma M14 e WM266 nei diversi passaggi della selezione con l'inibitore di BRAF (da 50nM a 2000nM).

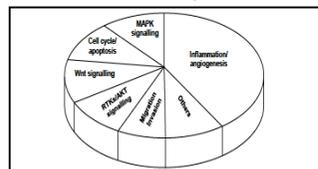


Fig. 5 Il grafico a torta mostra i principali pathway molecolari colpiti dai miRNA alterati nelle nostre analisi.

Tecnologia & Vantaggi

Una grande sfida nella lotta contro il cancro è la generazione di potenti strumenti diagnostici in grado di prevedere la risposta dei pazienti alle terapie e di concepire terapie combinate in grado di bloccare lo sviluppo della resistenza ai farmaci. Pertanto, è evidente la necessità di fornire metodi per la diagnosi in vitro di tumori resistenti alla via BRAF / MEK e di trattare i pazienti resistenti con nuovi strumenti terapeutici. Gli esperimenti qui riportati mostrano che i miRNA sono affidabili marcatori predittivi di resistenza ai farmaci che inibiscono la via delle MAPK con alta sensibilità, specificità e accuratezza. Inoltre, l'inibizione dell'espressione dei miRNA up-regolati o la stimolazione dell'espressione dei miRNA down-regolati è efficace nel ridurre la resistenza ai farmaci. Questi risultati possono avere profonde implicazioni cliniche al fine di evitare terapie inutili per i pazienti e per ridurre i costi delle terapie.

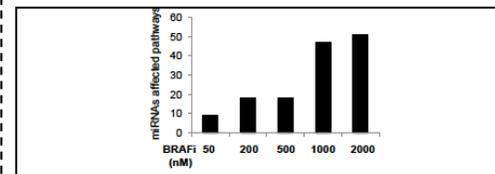


Fig. 6 L'istogramma mostra che gli ultimi due passaggi della selezione con l'inibitore di BRAF (ovvero 1uM e 2uM BRAFi) sono caratterizzati da numero più elevato di pathway molecolari alterati.

Applicazioni

La presente invenzione sfrutta le caratteristiche uniche dei miRNA per due diverse applicazioni: diagnostica e terapeutica. Partendo dalla prima, queste molecole sono facilmente estratte e tracciate nei fluidi biologici umani, come il sangue, e possono rappresentare futuri strumenti non invasivi per prevedere l'evoluzione della malattia e la resistenza ai farmaci. Per quanto riguarda le applicazioni terapeutiche, la capacità dei miRNA di influenzare molteplici pathway oncogenici può essere sfruttata per concepire nuovi approcci per potenziare le moderne terapie mirate al fine di ritardare l'emergere della resistenza ai farmaci.

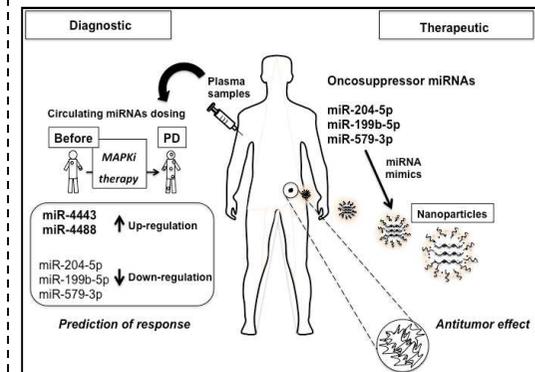


Fig. 7 Rappresentazione schematica del potenziale terapeutico e diagnostico dei miRNA identificati nel nostro studio oggetto del brevetto

CONTATTI

➤ TELEFONI
+39.06.49910888
+39.06.49910855

➤ EMAIL
u_brevetti@uniroma1.it



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

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

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