

Composizione per uso nel trattamento della leucemia.

KEYWORDS

- ❑ FARMACI A BERSAGLIO MOLECOLARE
- ❑ LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA
- ❑ AML FLT3-ITD+
- ❑ TERAPIA MIRATA
- ❑ STRESS PROTEOSTATICO
- ❑ STRESS OSSIDATIVO

AREA

- ❑ FARMACEUTICA

CONTATTI

➤ TELEFONI
+39.06.49910888
+39.06.49910855

➤ EMAIL
u_brevetti@uniroma1.it

Priorità

n. 10202000001732 del 29.01.2020.

Tipologia Deposito

Brevetto per invenzione.

Titolarietà

Sapienza Università di Roma 100%.

Inventori

Francesco Fazi, Silvia Masciarelli.

Settore industriale & commerciale di riferimento

Industria farmaceutica.

Stato di sviluppo

TRL-4: La combinazione di farmaci è stata sperimentata con successo *in vitro* su linee cellulari di AML ed *ex vivo* su cellule isolate da pazienti di AML. Esperimenti preliminari *in vivo*, in modelli murini wt, non evidenziano tossicità sistemica.

Disponibile

Licenza, Ricerca, Sviluppo, Sperimentazione e Collaborazione.

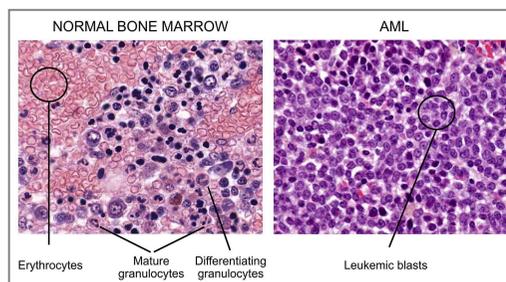


Fig. 1 Il midollo osseo è la sede dove avviene l'emopoiesi, ovvero la produzione ed il differenziamento delle cellule del sangue. In una biopsia di midollo sano è possibile osservare, i vari precursori, a diversi stadi di maturazione, della componente cellulare del sangue, quali ad esempio eritrociti e granulociti identificabili nel pannello di sinistra. Al contrario, in un midollo affetto da AML la componente cellulare è costituita quasi esclusivamente da blasti leucemici, fino al 90%, come evidente nel pannello di destra.

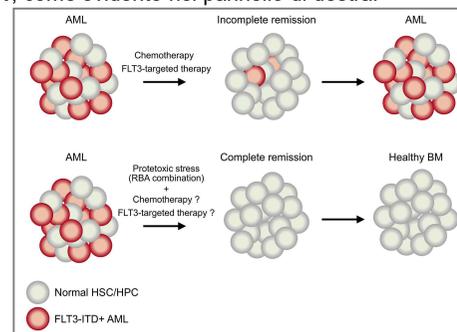


Fig. 2 Gli attuali trattamenti per le AML FLT3-ITD+, basati sulla chemioterapia tradizionale con o senza inibitori specifici per FLT-3, non sono in grado di eliminare le cellule leucemiche staminali, come dimostrato da diversi trial clinici, che hanno evidenziato l'insorgenza di recidive. La combinazione di all trans retinoico acid (R), bortezomib (B) e arsenic trioxide (A), generando stress proteotossico, in combinazione o meno con le attuali strategie terapeutiche, potrebbe eliminare le cellule staminali leucemiche nelle AML FLT3-ITD+, eradicando la malattia.

Abstract

Questa invenzione propone una combinazione di tre farmaci, (All-Trans-Retinoic-Acid, Arsenic Trioxide e Bortezomib), per il trattamento della Leucemia Acuta Mieloide (LAM) FLT3-ITD positiva, sulla base di osservazioni sperimentali ottenute *in vitro*, utilizzando linee cellulari di LAM e cellule primarie isolate da pazienti con la mutazione FLT3-ITD. Il principale vantaggio conferito dalla combinazione consiste nella possibilità di utilizzare dosi molto basse di ciascun farmaco, il che risulta in una elevata specificità sulle cellule target con scarsa tossicità generale, come confermato negli esperimenti *in vitro* su cellule progenitrici ematopoietiche ottenute da donatori sani ed *in vivo* su topi wt.

Pubblicazioni

- ❖ Masciarelli S*, Capuano E, Ottone T, Divona M, Lavorgna S, Liccardo F, Śniegocka M, Travaglini S, Noguera NI, Picardi A, Petrozza V, Fatica A, Tamagnone L, Voso MT, Lo Coco F, Fazi F. Retinoic acid synergizes with the unfolded protein response and oxidative stress to induce cell death in FLT3-ITD+ AML. Blood Adv. 2019 Dec 23;3(24):4155-4160. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000540.



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

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

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

Composizione per uso nel trattamento della leucemia.

Descrizione Tecnica

La mutazione FLT3-ITD causa una alterazione dell'omeostasi proteica (proteostasi) cellulare. Tale proteina non può essere correttamente ripiegata e si accumula nel reticolo endoplasmatico generando un basale livello di stress a cui le cellule leucemiche sono adattate. Esperimenti condotti *in vitro* con linee cellulari di LAM, con cellule primarie ottenute da pazienti LAM FLT3-ITD+ e con progenitori ematopoietici ottenuti da donatori sani, dimostrano che la combinazione di all-trans Retinoic Acid, Arsenic Trioxide e Bortezomib, in basse dosi non nocive quando ciascun farmaco è utilizzato come agente singolo, genera dei livelli di stress proteostatico e stress ossidativo che risultano altamente tossici per le cellule di LAM che recano la mutazione FLT3-ITD+ ma non per le cellule progenitrici sane con una normale proteostasi.

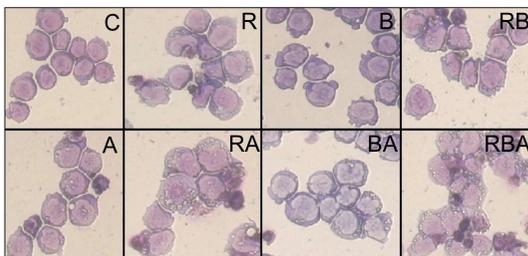


Fig. 3 Le cellule di LAM FLT3-ITD+, risultano estremamente sensibili alla combinazione di RBA, come mostrato dalla presenza di cellule morte all'osservazione al microscopio dopo colorazione Wright-Giemsa.

Tecnologia & Vantaggi

La mutazione ITD nel recettore tirosin chinasi FLT3 (FLT3-ITD) è presente nel 30% dei casi di LAM determinando una prognosi negativa. Numerosi trial clinici con vari inibitori chinasi sono risultati in risposte incomplete e caratterizzate dall'insorgenza di resistenza. In parallelo sono state adottate diverse strategie per bersagliare FLT3-ITD, correlate con i suoi difetti strutturali o con le vie di trasduzione attivate in modo aberrante, che però utilizzano dosi molto alte di farmaci che ragionevolmente rischiano di generare effetti secondari.

La combinazione proposta, al contrario, utilizza dosi basse di ognuno dei farmaci, tali da non risultare nocive quando ciascun farmaco viene utilizzato da solo; è prevedibile che tale combinazione risulti in un'alta specificità, poiché le cellule bersaglio sono particolarmente sensibili agli stress generati dalla combinazione per la presenza della mutazione, ma in una bassa tossicità generale. Inoltre i farmaci proposti sono già approvati da agenzie regolatorie, sebbene con altre indicazioni e non in combinazione, rendendo più veloce la progettazione e l'applicazione di trial preclinici e clinici.

Applicazioni

La combinazione proposta di tre farmaci, All Trans Retinoic Acid (ATRA), Arsenic Trioxide (ATO) e Bortezomib (Btz), si inserisce nell'area dell'oncologia clinica ed ematologia, in particolare per il trattamento della Leucemia Mieloide Acuta FLT3-ITD positiva (LAM-FLT3-ITD+). Le terapie attualmente utilizzate per le LAM FLT3-ITD+ mostrano risposte incomplete e frequenti recidive. I farmaci proposti in combinazione sono già approvati dall'FDA ed utilizzati nella pratica clinica. In particolare la combinazione ATRA-ATO viene utilizzata nella leucemia acuta promielocitica mentre il Btz è indicato per il mieloma multiplo. La combinazione tripla dei farmaci al momento non è stata mai esplorata. Una volta proseguita la sperimentazione, la combinazione proposta potrebbe avere importanti ricadute sul trattamento farmacologico delle LAM FLT3-ITD+.

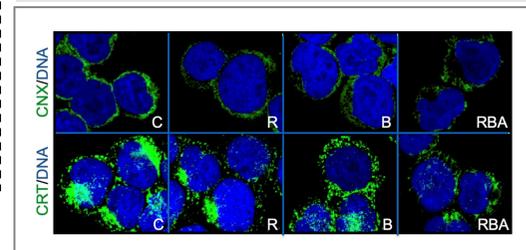


Fig. 4 La combinazione di all trans retinoico acid (R), bortezomib (B) e arsenic trioxide (A) altera profondamente la morfologia del reticolo endoplasmatico, l'organello della cellula dedicato alla produzione delle proteine residenti nelle membrane cellulari o secrete. Il reticolo endoplasmatico è evidenziato in verde ed il nucleo delle cellule in blu.

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>