Ministero delle Imprese e del Made in Italy

Progetto di ricerca e sviluppo

"Nuovi target e nuovi agenti terapeutici per il trattamento di patologie oculari rare o ad elevato bisogno di cura insoddisfatto" **-** TREATED (**T**he**R**ap**E**utic t**A**rge**T**s for rar**E** **D**isease)

Progetto n. F/350247/01/X60
CUP – B49J24001940005
COR – 22692264

Progetto cofinanziato con il Fondo per la Crescita Sostenibile

Decreto di concessione: n. 1409 del 4 settembre 2024

Durata: 42 mesi - dal 1° marzo 2023 al 31 agosto 2026

Progetto realizzato da:

- Dompé farmaceutici S.p.A. (capofila)
- Takis srl
- Università degli Studi di Siena
- Consiglio Nazionale delle Ricerche/IEOMI

Costo complessivo di progetto: euro 16.472.336,25

Costi Dompé ammessi a finanziamento euro 12.760.226,25 di cui

- euro 2.021.215,00 per attività di Ricerca Industriale
- euro 10.739.011,25 per attività di Sviluppo Sperimentale

Finanziamento complessivo massimo concedibile: euro 4.333.371,63

Obiettivo generale del progetto

Il trattamento di molte patologie rare a carico degli organi della vista e di alcuni tumori pediatrici rappresenta ancora un bisogno clinico largamente insoddisfatto. In risposta a questa esigenza, il progetto TREATED si è proposto di identificare nuovi target terapeutici e nuove classi di molecole per patologie oculari rare a base infiammatoria e/o immune e per tumori rari pediatrici, di selezionare e caratterizzare formulazioni innovative per il miglior candidato individuato, di condurre studi di meccanismo d'azione per far avanzare le conoscenze scientifiche e di avviare lo sviluppo clinico dei candidati attraverso studi di sicurezza, tollerabilità e prime evidenze di efficacia. Il programma è stato realizzato da un partenariato coordinato dal capofila Dompé farmaceutici S.p.A., di cui hanno fatto parte la PMI Takis S.r.l.,

l'Università di Siena e il CNR/IEOS (successivamente denominato IEOMI) di Napoli. L'integrazione delle competenze industriali e accademiche in chimica medicinale, biotecnologie, biologia molecolare e cellulare, informatica e intelligenza artificiale hanno consentito di raggiungere la massa critica necessaria e di superare i gap tecnologici che finora hanno ostacolato lo sviluppo di nuovi farmaci e formulazioni.

Obiettivi di Dompé farmaceutici S.p.A. Per Dompé, in qualità di capofila, il principale risultato atteso era la dimostrazione del potenziale terapeutico del candidato clinico Ladarixin nel trattamento dell'indicazione del Pemfigoide cicatriziale oculare (OCP), malattia infiammatoria rara dell'occhio e priva di trattamenti efficaci. A tal fine il progetto prevedeva il completamento del profilo tossicologico e l'avvio dello sviluppo clinico (fase 1/2) del candidato selezionato. Dompé in parallelo aveva l'obiettivo di portare avanti gli studi finalizzati all'identificazione di nuovi target terapeutici e nuove classi chimiche grazie all'utilizzo di piattaforme tecnologiche proprietarie e non, con l'obiettivo di selezionare e caratterizzare nuove molecole promettenti da portare fino allo sviluppo in formulazioni topiche innovative per altre patologie oculari rare o ad elevato bisogno di cura. Sarebbero state valutate anche altre piccole molecole con diverso meccanismo d'azione, dal razionale scientifico già supportato da letteratura e dati preliminari, per poter affrontare nuovi studi clinici e ottenere prove di concetto in nuove indicazioni, oftalmiche e non. Il raggiungimento degli obiettivi è essenziale per permettere all'azienda di capitalizzare le conoscenze acquisite, di validare l'approccio di piattaforma alla base del proprio processo di drug discovery, di arricchire la pipeline e di consolidare la propria posizione in oftalmologia, in cui è già presente con Oxervate®, nei mercati attuali e in quelli nuovi.

Principali risultati

Il progetto TREATED ha raggiunto gli obiettivi fissati, con scostamenti motivati e circoscritti. L'Università di Siena ha realizzato veicoli polisaccaridici a base di acido ialuronico e nanocarrier lipidici (LNP, transetosomi, SLN), caratterizzati dal punto di vista chimico-fisico, reologico e biologico e supportati da modelli predittivi per l'ottimizzazione. Takis ha generato anticorpi anti-FAP, dimostrato la citotossicità *in vitro* dei BiTE e ha sviluppato un modello ortotopico di melanoma uveale. Il CNR/IEOS ha validato il modello cellulare per Shp1 e identificato un nuovo possibile asse Shp1–H2AX nella risposta allo stress delle cellule retiniche.

Dompé:

- Per quanto riguarda lo sviluppo di **Ladarixin collirio**, nel corso del progetto le indicazioni strategiche aziendali hanno portato al cambiamento dell'indicazione clinica da pemfigoide cicatriziale oculare (OCP) a GVHD oculare (oGVHD). L'analisi di fattibilità ed epidemiologica ha infatti evidenziato l'estrema rarità e l'eterogeneità clinica dell'OCP, con elevato rischio di risultati non conclusivi; l'oGVHD, anch'essa rara e ad elevato bisogno di cura insoddisfatto, offre un forte razionale scientifico (asse CXCL8/CXCR1-2) e una popolazione di pazienti più ampia. La prova di concetto preclinica in OCP è stata comunque ottenuta con altre molecole, inibitori di CXCR1/2 e C5aR nel modello murino di pemfigoide mucoso, in particolare con Reparixin e DF3966A, indicati come composti back up; i dati ottenuti nel modello di oGVHD hanno supportato la scelta dell'indicazione clinica. Candidato e formulazione sono rimasti invariati e le attività di sviluppo farmaceutico, analitico e tossicologico sono state completate.

E’ stato quindi condotto un primo studio di fase 1 LDX-HV-101 su 16 volontari sani, che ha confermato la sicurezza e la tollerabilità della formulazione selezionata. Il primo studio di fase 2 in oGVHD sarà avviato a partire da Q2 2027.

- **DFL24498 (IsoCsA).** Gli studi bioinformatici e omici e lo screening virtuale della libreria “Safe-in-Man” con la piattaforma Exscalate di Dompé, hanno portato alla selezione del candidato Isociclosporina A (DFL24498, IsoCsA), isomero della più nota ciclosporina, come inibitore di TRPML2 e caratteristiche chimico-fisiche ottimali per la somministrazione in forma di collirio. Efficace e ben tollerata in modelli murini di occhio secco, ustione alcalina e allergia oculare, la molecola è stata formulata come liofilizzato 0,08%, sono stati prodotti i lotti clinici e completati gli studi di tossicologia regolatoria necessari per l’esecuzione di uno studio di fase 2, ICY0123, nell’indicazione cheratocongiuntivite atopica (AKC). I risultati dello studio hanno evidenziato l’efficacia e il buon profilo di sicurezza del candidato, tanto che Dompé ha avviato, oltre i tempi del progetto, il primo studio di fase 3 (studio ICY-AKC-301, con completamento atteso nel 2027.