



Progetto di ricerca "Dalla genomica alla terapia di tumori rari"

Progetto cofinanziato dall'Unione Europea, dallo Stato Italiano e dalla Regione Campania, nell'ambito del POR Campania FESR 2014 – 2020

CUP B61C17000060007



Progetto di ricerca

" Dalla genomica alla terapia di tumori rari "

CUP B61C17000060007
POR FESR CAMPANIA 2014-2020

ASSE I – Ricerca e Innovazione

Obiettivo specifico 1.2 “Rafforzamento del sistema innovativo regionale e nazionale”

Azione 1.2.2 “Supporto alla realizzazione di progetti complessi di attività di ricerca e sviluppo su poche aree tematiche di rilievo e all’applicazione di soluzioni tecnologiche funzionali alla realizzazione delle strategie di RIS3”

“Piattaforme tecnologiche di ricerca collaborativa per la lotta alle patologie oncologiche”

Decreto di concessione: n. 597 del 14/12/2018

Durata: 48 mesi dal 01/01/2018 al 31/12/2021

Progetto realizzato congiuntamente da:

- Fondazione Telethon
- Dompé farmaceutici SpA
- Nouscon srl
- Takis srl
- Istituto Nazionale Tumori di Napoli Fondazione “G. Pascale”

Costo complessivo di progetto € 11.800.000,00

Finanziamento complessivo concesso € 8.146.000

Costo di progetto afferente alla Dompé farmaceutici €. 3.650.000,00

Finanziamento afferente alla Dompé farmaceutici €. 1.720.000,00

Obiettivo generale del progetto

L'obiettivo del progetto è la selezione di nuovi strumenti terapeutici per il trattamento di patologie oncologiche rare e di malattie genetiche rare predisponenti al cancro, ad elevato bisogno di cura per il miglioramento della salute e del benessere della popolazione. L'obiettivo è stato perseguito attraverso l'esecuzione di un piano di ricerca che ha riguardato studi di profiling genomico sulle popolazioni cellulari dei pazienti affetti da tali malattie, mediante lo sviluppo di tecnologie più innovative di sequenziamento di nuova generazione. Questo ha permesso di effettuare uno "screening condizionale" di circa 300.000 molecole ad azione farmacologica, che sono state selezionate attraverso tecnologia *in silico* ed *in vitro* con approcci di screening ad alto contenuto (HCS), per la caratterizzazione e lo sviluppo di nuove terapie.

Tra le patologie selezionate nell'ambito del progetto vi sono malattie oncologiche rare e quelle genetiche predisponenti al cancro, quali il carcinoma a cellule di Merkel (MCC), il linfoma di Hodgkin (cHL), i linfomi cutanei, il melanoma uveale, la sindrome di Lynch, il carcinoma delle cellule renali da traslocazione TFE, il cancro alla tiroide (TC), l'osteosarcoma, il deficit del complesso piruvato deidrogenasi e la mucopolisaccaridosi di tipo VI.

Il progetto ha permesso di creare un sistema di *profiling* genomico di cellule di pazienti affetti da forme rare di tumore ed aventi patologie genetiche predisponenti al cancro per accelerare il processo di caratterizzazione del profilo di sicurezza di modulatori dell'omeostasi cellulari e valutarne il potenziale terapeutico per il trattamento di patologie oncologiche. Sono state eseguite attività di ricerca per l'identificazione del meccanismo di azione della tumorigenesi e della progressione del tumore, con attenzione particolare al meccanismo dell'omeostasi cellulare, della autofagia e della loro disregolazione nelle cellule tumorali. Sono stati messi a punto nuovi sofisticati saggi cellulari per l'identificazione delle vie metaboliche che risultano alterate durante il processo di *profiling* e sono stati sviluppati saggi *in vitro* mediante l'utilizzo di linee cellulari esprimenti i bersagli molecolari di interesse, per la creazione di una piattaforma basata su sistemi di *High Content Screening (HCS)* e *High Throughput Screening (HTS)* adatta per l'identificazione, la caratterizzazione e lo sviluppo di nuove molecole. L'innovazione è stata garantita dalla selezione di candidati preclinici e clinici, attivi con meccanismo d'azione nuovo su bersagli molecolari coinvolti nei processi chiave della insorgenza e progressione di tumori rari e malattie genetiche rare.

Obiettivo della Dompé farmaceutici nell'ambito del progetto

Gli obiettivi principali di Dompé nell'ambito del progetto hanno riguardato l'identificazione di nuove combinazioni farmacologiche per il trattamento di patologie oncologiche rare attraverso un approccio immuno-oncologico. Sono state identificate e caratterizzate nuove molecole di sintesi attive come modulatori allosterici di CXCR1/2 in modelli preclinici di tumori rari quali i tumori rari della tiroide e l'osteosarcoma, in associazione con farmaci immunoterapici, per valutare la possibile contemporanea inibizione di due check point immunitari ed il sostegno alla riattivazione della risposta immunitaria ed alla contemporanea rimozione delle cellule immuno soppressive responsabili della progressione e del mantenimento del tumore. I migliori inibitori CXCR1/2 emersi dai saggi *in vitro* di potenza e selettività sono state caratterizzate nei modelli preclinici *in vivo* rappresentativi delle patologie tumorali rare selezionate, per il successivo sviluppo in clinica in combinazione con inibitori di checkpoint immunitari. Inoltre è stato perseguito l'obiettivo di caratterizzare il profilo tossicologico

delle molecole candidate agli studi clinici anche per l'uso in patologie che richiedono trattamenti a lungo termine, come quelle oncologiche.

Principali risultati raggiunti

Il progetto è terminato ed il bilancio dei risultati raggiunti è stato positivo. Le attività di Ricerca Industriale sono state condotte come da cronoprogramma. Sono stati identificate nuove classi chimiche dirette contro specifici bersagli molecolari e sono stati approfonditi studi di meccanismo d'azione per la comprensione dell'attività biologica osservata. Per le migliori molecole selezionate sono stati studiati i processi sintetici per ottenere quantità adeguate ai successivi studi di caratterizzazione nei modelli preclinici rilevanti. A fine progetto è stato selezionato il candidato clinico ladarixin, inibitore allosterico di CXCR1 e CXCR1 che è stato avviato allo sviluppo clinico.