



Anno 2013

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" >> Sua-Rd di Struttura: "BIOCHIMICA, BIOFISICA E PATOLOGIA GENERALE"

Parte III: Terza missione

▶ QUADRO I.0	I.0 Descrizione generale delle attività di terza missione
	Il DBBPG ha diversi brevetti internazionali in corso di sviluppo farmaceutico che sono basati sulla veicolazione di farmaci antineoplastici appartenenti alla famiglia degli aminobisfosfonati verso i tessuti tumorali ed attraverso la barriera-emato-encefalica. I brevetti in questione sono brevetti nazionali ed internazionali alcuni dei quali licenziati ad industrie farmaceutiche che ne hanno in carico lo sviluppo e l'eventuale commercializzazione. Il principio attivo impiegato nelle presenti idee progettuali è l'acido zoledronico (ZOL) ed altri aminobisfosfonati veicolati in vettori liposomiali pegylati. Infatti uno dei più importanti limiti dei bisfosfonati è il loro profilo farmacocinetico. Nel caso di ZOL, ad esempio, la dose intravenosa (iv) di 4 mg di ZOL somministrato per più di 15 min risulta in un rapido incremento della sua concentrazione, con una distribuzione e un'emivita plasmatica di 15 min ($t_{1/2}$) e 105 min ($t_{1/2\beta}$), rispettivamente. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è circa 1 μM. Il rapido declino della concentrazione plasmatica fino a <1% di C_{max} dopo 24h è seguito da una concentrazione plasmatica bassa (emivita di eliminazione, $t_{1/2\gamma}$, circa 7 giorni). Inoltre, circa il 55% della dose somministrata inizialmente rimane nello scheletro ed è lentamente rilasciata in circolo. Alla luce di queste considerazioni, l'impiego di nanotecnologie per la somministrazione di ZOL potrebbe essere un'interessante strategia per migliorare la sua bio-distribuzione in vivo. D'altra parte ZOL e gli altri aminobisfosfonati presentano delle caratteristiche farmacodinamiche interessanti da un punto di vista di efficacia antineoplastica. Infatti ZOL inibisce l'enzima chiave della sintesi degli isoprenoidi a lunga catena, la farnesil pirofosfato sintasi (FPPS), l'enzima a monte della reazione di sintesi del colesterolo, che sintetizza i residui isoprenilici responsabili del processo di isoprenilazione. Questo evento è necessario per assicurare la corretta localizzazione sulla membrana plasmatica delle piccole proteine G e di altre proteine coinvolte nella trasduzione del segnale e nella trasformazione cellulare come le proteine appartenenti alla famiglia di ras. Nei primi due brevetti i detti farmaci sono stati incapsulati in liposomi pegylati in grado di veicolare direttamente i principi attivi nelle masse tumorali di diversi tumori solidi ed ematologici e dotati di un potente effetto anti-tumorale su siti viscerali di malattia. I brevetti elencati come 1 e 2 rappresentano un miglioramento dei primi attraverso l'incapsulazione di detti agenti in nanocomplessi di calcio fosfato e liposomi cationici pegylati coniugati a transferrina. Tale miglioramento è stato finalizzato da un lato al miglioramento del tasso di incapsulazione del farmaco nei nanovettori e dall'altro al miglioramento delle proprietà antitumorali e all'acquisizione della capacità di superamento della barriera emato-encefalica (BBB). Infatti la barriera emato-encefalica (BBB) è il fattore limitante per lo sviluppo di nuovi farmaci e per il trasporto di farmaci nel sistema nervoso centrale (CNS). Con l'incremento nella popolazione di tumori cerebrali e metastasi diventa importante sviluppare farmaci capaci di attraversare la barriera anatomica del cervello. La BBB è principalmente formata da cellule endoteliali microvascolari (BMVEC). Le tight junction (TJ) tra le BMVEC rappresentano le principali ostruzioni che impediscono il trasporto delle sostanze dal sangue al cervello. Vari metodi sono stati messi a punto per facilitare il trasporto di farmaci nel cervello. Recentemente, piccoli peptidi-vettori sono stati utilizzati per potenziare l'accumulo di farmaci nel cervello, e molti di questi possono facilitare il trasporto in modo sicuro ed efficiente. Differenti sistemi di trasporto dei farmaci, come microcapsule, liposomi e pompe osmotiche, sono state descritte. Il recettore per la transferrina è da un lato più espresso sulle cellule tumorali che sulle controparti sane ed è espresso anche sulle cellule endoteliali della BBB. La presente idea brevettuale tiene conto della capacità di nanovettori coniugati a transferrina di localizzarsi in maniera attiva nel tessuto tumorale e di attraversare per transitosi la BBB accumulandosi nel tessuto cerebrale ed in particolare in quello tumorale. Tale idea progettuale ha attratto l'interesse di industrie farmaceutiche per la mancanza di attuali strategie terapeutiche efficaci nel trattamento del glioblastoma e dei tumori cerebrali in genere e per la potenziale relativa facilità nello sviluppo di un farmaco nel trattamento del glioblastoma che al momento è considerata una patologia orfana di trattamenti disponibili e pertanto suscettibile di approvazione in fast-track di eventuali nuove strategie terapeutiche efficaci. Allo stesso tempo l'elevata efficacia antitumorale anche in neoplasie differenti dal glioblastoma potrebbe rappresentare un ulteriore stimolo per le aziende farmaceutiche allo sviluppo di tali formulazioni nanotecnologiche. Detti brevetti hanno ricevuto il 3° premio della Start Cup della regione Campania nel 2011 come esempio di incubatore di impresa ed il primo premio dalla Farindustria nel 2012. Il DBBPG è sede dello Spin Off accademico denominato Epigenetic Compounds, Epi-C (www.epi-c.com). Epi-C, costituito nel 2012, si propone di diventare uno degli attori di riferimento in campo epigenetico, nella caratterizzazione e sviluppo di molecole ad azione anticancro. L'epigenetica è la disciplina che studia i cambiamenti chimici che modificano l'attività dei geni senza alterare la loro sequenza di DNA ed è giudicata da molti esperti, in particolare per la sua naturale multidimensionalità, una delle frontiere più promettenti nello sviluppo di una medicina personalizzata. Epi-C offre farmaci epigenetici che fondono i pregi delle vecchie e delle nuove terapie, riuscendo a penetrare in tutte le cellule (tumorali e normali), ma modificando e portando a morte programmata (apoptosi) solo le cellule tumorali. Questo risultato straordinario è reso possibile dal fatto che queste piccole molecole chimiche riescono a riaccendere i geni di controllo che nel tumore sono silenziati. Epi-C si muove proprio lungo questa frontiera traslando i dati di ricerca accademica in realtà industriali. Gli ingredienti che fanno di Epi-C un'azienda epigenetica competitiva a livello internazionale, sono da ricercare nel suo team. Una miscela di ricercatori riconosciuti a livello internazionale, con oltre 200 lavori scientifici nel campo dell'epigenetica, ed un asset di persone esperte nel campo del marketing e della finanza. Oggi, Epi-C, è impegnata nello sviluppo e nella realizzazione di nuove molecole, capaci di regolare un meccanismo epigenetico alterato nel cancro. Il vantaggio competitivo di Epi-C risiede nell'eccellenza della ricerca scientifica e nella capacità di muoversi rapidamente nel campo dell'epigenetica. Le big pharma tendono a concentrarsi nella produzione di farmaci block-buster, affidando alle piccole biotech il compito di esplorare i confini più ad alto rischio del drug discovery. A conferma di ciò, i primi farmaci epigenetici che le big pharma hanno in corso di sperimentazione sono stati sviluppati da piccole biotech.

Le expertise maturate dal team scientifico di Epi-C e la sua rete internazionale di relazioni rendono la società una delle candidate più interessanti per lo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali epigenetici. Epi-C ha partecipato e vinto diverse iniziative come:

StartCup Campania. La StartCup è una competizione d'idee innovative per applicazioni industriali.

Biostarnet. Un progetto per la promozione e assistenza tecnica per la creazione e lo sviluppo delle imprese che operano nel settore delle biotecnologie: supporta quindi finanziariamente e operativamente gli imprenditori che vogliono avviare un'azienda altamente innovativa nel campo delle biotecnologie, attraverso la creazione e l'incubazione di start up e spin-off. Epi-C è stata tra le 10 Biotech premiato nel 2013 con un budget di 55K (ancora da erogare).

Epi-C partecipa e vince Mind the Bridge', ricevendo un training a Silicon Valley, con l'obiettivo di promuovere un ecosistema imprenditoriale sostenibile, stimolare le idee più innovative, e rinvigorire la nuova economia, fornendo educazione all'imprenditorialità, a 360 gradi. Primo classificata in TechHub un ambiente unico in cui start-up tecnologiche si possono avviare più velocemente. Ad Epi-C è concesso il finanziamento di 50K euro per lo sviluppo di nuove molecole epigenetiche (ancora da erogare).