



Scheda tecnologica

<b>Titolo</b> Uso di derivati del 7-nitro-2,1,3-benzossadiazolo per la terapia di forme tumorali.	
<b>Inventori</b> A. Caccuri, G. Ricci.	
<b>Titolarità</b> Università degli Studi di Roma "Tor Vergata".	
<b>Data primo deposito</b> 24.04.2003	<b>N° primo deposito</b> RM2003A000194
<b>Protetto in:</b> USA e Europa validato in Italia.	
<b>Descrizione</b> Il brevetto si riferisce all'invenzione di nuovi potenziali agenti antitumorali a struttura benzodiosazolica (piccole molecole organiche di sintesi) in grado di inibire la famiglia enzimatica delle Glutathione-S-Transferasi (GST), attraverso l'inibizione di alcuni componenti della famiglia delle MAP Kinasi, come JNK (c-Jun N-terminal Kinase) e TRAF2 (TNF receptor-associated factor 2) che, fisiologicamente, presiedono a processi di apoptosi. GST è overespresso nelle cellule tumorali ed è considerato responsabile della resistenza delle cellule neoplastiche a chemioterapici correntemente in uso nel trattamento di molti tumori. Le molecole descritte nell'invenzione, e in particolare il composto preferito, sono in grado, attraverso la formazione di un complesso con un'isoforma delle GST (GSTP1), di indurre la dissociazione dei complessi GSTP1-TRAF2 e GSTP1-JNK con conseguente avvio dei processi biologici che portano alla morte delle cellule tumorali mediante apoptosi. Inoltre l'attivazione del pathway biologico delle MAPK è considerato importante per il trattamento di tumori scarsamente responsivi ai chemioterapici tradizionali. Viene proposto l'uso di nuovi inibitori di GST sia come agenti singoli che in combinazione con chemioterapici per il trattamento di varie forme tumorali e per il superamento del fenomeno della farmaco-resistenza. L'efficacia di queste molecole è stata dimostrata in vitro su diversi tipi di neoplasie umane come leucemia, carcinoma polmonare a piccole cellule, osteosarcoma, mesotelioma e melanoma. L'efficacia è stata anche dimostrata in vivo in diversi modelli di melanoma umano e murino. Le molecole sono somministrate sia per via orale che endovenosa (vedi secondo brevetto) e sono risultate efficaci a dosi prive di effetti tossici.	
<b>Stato di sviluppo della tecnologia e ulteriori attività richieste per la realizzazione di una soluzione applicativa pre-industriale</b> Per valorizzare al meglio le attività già svolte a livello preclinico, appaiono opportune le seguenti azioni: <ul style="list-style-type: none"><li>• Occorre completare la caratterizzazione preclinica del lead compound con studi di preclinical pharmacology (tossicologia e farmacocinetica non-GLP e GLP) e di sviluppo farmaceutico (active pharmaceutical ingredient (API) e drug product (DP)).</li><li>• A supporto degli studi clinici andrebbero condotti studi di validazione/ modulazione del biomarker.</li><li>• Già investigato in modelli in vitro e in vivo, mediante studi in vivo in associazione con chemioterapici classici in indicazioni oncologiche coerenti con il ruolo fisiopatologico del target enzimatico, a supporto della proprietà intellettuale già esistente. In particolare è già stato provato in associazione con cisplatino e Temozolomide (dati pubblicati).</li><li>• È comunque necessario un approfondimento dello scenario competitivo relativo al target e alla indicazione selezionata per lo sviluppo. A questo riguardo va tenuto presente che non ci sono composti né registrati né in sviluppo clinico che siano attivatori di JNK.</li></ul>	
<b>Applicazioni</b> Trattamento per via endovenosa o orale, sia come agente singolo che in combinazione con altri chemioterapici antitumorali, di varie forme tumorali e superamento della farmaco-resistenza.	
<b>Potenziali imprese sviluppatrici</b>	



<b>Imprese farmaceutiche.</b>
<b>Vantaggi e differenziali di prestazioni tecniche ed economicità</b>
<u>Vantaggi:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Il brevetto descrive molecole innovative "first-in-class" pertanto non esiste una competizione intrinseca alla classe dei composti descritti.</li><li>- Il target a cui sono diretti i composti descritti è clinicamente misurabile nei campioni tumorali e ciò potrebbe consentire una selezione dei pazienti e un aumento della risposta terapeutica.</li><li>- Il brevetto delle invenzioni farmaceutiche ha una durata di 20 anni a cui va aggiunto il Supplementary Protection Certificate (SPC) che permette il prolungamento della durata del brevetto per un periodo di tempo massimo di cinque anni dopo l'autorizzazione all'Immissione in Commercio concessa dal Ministero della Salute. Lo stato di avanzamento del progetto cui si riferiscono le molecole rivendicate da questo/i brevetto/i, lo posiziona a livello della "Lead optimization". Saranno perciò necessari circa 8 anni per arrivare alla registrazione del farmaco selezionato, tempi di sviluppo che forniscono un buon margine di tempo prima della scadenza del brevetto stesso.</li></ul>
<u>Svantaggi:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- il progetto necessita di un investimento economico per arrivare ad uno stadio di sviluppo sufficiente per incrementare il valore del candidato clinico da proporre a partner strategici per il successivo sviluppo industriale e la commercializzazione.</li><li>- I dati finora generati supportano l'efficacia delle molecole nel trattamento del melanoma, patologia che, alla luce dei progressi recenti della ricerca farmaceutica, potrebbe, nei prossimi anni, vedere lo sviluppo di farmaci innovativi che potrebbero limitare l'uso del nostro composto.</li></ul> Indubbiamente questa specifica area terapeutica è affollata, ciononostante la proposta terapeutica è innovativa e potrebbe rappresentare un arricchimento in particolare includendo l'associazione con altri farmaci.
<b>Altre informazioni</b>
<b>Keywords</b>
<b>Contatti</b> <p>Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" – Dir II Div III Rip I (Brevetti – Licensing) Tel. 067259 – 2008/2670/7118/7288 e-mail: <a href="mailto:brevetti@amm.uniroma2.it">brevetti@amm.uniroma2.it</a></p>



### Technology Data Sheet

<b>Title</b> <i>Use of 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole derivatives for anticancer therapy.</i>	
<b>Inventors</b> A. Caccuri, G. Ricci.	
<b>Ownership</b> University of Rome Tor Vergata.	
<b>Priority date</b> 24.04.2003	<b>Priority number</b> RM2003A000194
<b>State of Patent Application</b> USA and European patent confirmed in Italy.	
<b>Description of Invention</b> Derivatives of the heterocyclic compound known as 7-nitro-benzofurazan or 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole, of the general formula (I) are proposed as agents having a strong inhibiting activity towards members of the glutathione S-transferase (GST) superfamily that are hyperexpressed in cancer cells, and make them particularly resistant to many stress factors. Specifically, the isoenzyme GSTP1-1 inhibits the apoptotic pathway mediated by the enzyme c-Jun N-terminal kinase (JNK) by forming a GSTP1-1-JNK heterocomplex. Binding of the 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole derivatives to GSTP1-1 causes the GSTP1-1-JNK complex dissociation, an increase in JNK activity and tumor cell death by apoptosis. Therefore, the activation of the mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway, through a selective GSTP1-1 targeting, could prove a promising new strategy for treating tumors which respond poorly to conventional therapies.	
<b>Research progress and useful information in order to market</b> a) The 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole derivatives overcome the multi-drug resistance phenotype; in particular, NBDHEX, a selected 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole derivative, is effective on human leukemic, Ewing and osteosarcoma cell lines independently from their levels of resistance to the most common antineoplastic agents i.e. cisplatin, doxorubicin, vinblastine, methotrexate b) No toxicity was observed in mice after single NBDHEX administration even at the maximum concentration used (125 mg/kg). c) Antitumor efficacy has been demonstrated in vivo on advanced human melanoma models. Specifically, antitumour efficacy of NBDHEX has been evaluated in Me501 melanoma xenograft-bearing SCID mice and in A375 melanoma xenograft-bearing nude mice. Drug was administered orally. A tumor inhibition of 60-70% was observed against Me501 and A375 human melanoma models. In all experiments, NBDHEX was well tolerated, with no body weight reduction. Moreover, autopsy findings did not reveal any significant microscopic organ (heart, lung, liver, kidney, spleen or intestine) lesion. d) We have recently determined the crystal structure of NBDHEX bound to either GSTP1-1 or GSTM2-2. The X-ray data provide a great deal of information that is currently being used to synthesize new NBDHEX analogues, designed to be preferentially active on GSTP1-1 rather than on other isozymes.	
<b>Therapeutic applications</b> Production of anti-cancer drugs.	
<b>Potential developers</b> Pharmaceutical companies.	
<b>Innovative aspects and advantages</b>	
<b>Other Info</b>	
<b>Keywords</b>	
<b>Contacts</b> University of Rome Tor Vergata - Dir II Div III Rip I (Brevetti - Licensing), tel.: +39067259 - 7288/7118/2670/2008, e-mail: brevetti@amm.uniroma2.it	