

## TITOLO

### **TITOLO Progetto : Sviluppo di Anticorpi monoclonali anti-ErbB3 come terapeutici e diagnostici in ambito oncologico**

#### **Soggetto/i Attuatore/i (Soggetto/i Partner coinvolti nel progetto)**

- Takis S.r.l. (PMI)
- BIOGEM S.c.ar.l. (Organismo di Ricerca)

Il progetto propone l'uso degli anticorpi anti-ErbB3 come agenti terapeutici ma anche come diagnostici in clinica. In particolare, gli obiettivi realizzativi (OR) sono:

- **OR-1.** Caratterizzazione biochimica degli anticorpi e generazione di una linea cellulare per la produzione in scala industriale;
- **OR-2.** Studi di immunoistochimica su tessuti umani e animali;
- **OR-3.** Produzione di un *batch* di anticorpo su larga scala;
- **OR-4.** Studio di tossicologia in roditori;
- **OR-5.** Realizzazione di un kit prototipo per la cattura e selezione di cellule di melanoma circolanti nel sangue dei pazienti sfruttando la capacità degli anticorpi monoclonali di legare il recettore ErbB3 espresso sulla superficie delle cellule di melanoma;
- **OR-6.** Realizzazione di un kit basato su tecniche di immunoistochimica che impiegano gli anticorpi monoclonali anti-ErbB3.

La TAKIS s.r.l. ha recentemente generato un set di anticorpi monoclonali diretti contro la proteina ErbB3 in grado di bloccare la proliferazione delle cellule tumorali *in vitro* e *in vivo* (in topi trapiantati con tumori umani). Gli anticorpi di TAKIS rientrano nel brevetto "Immunotherapy against ErbB3 receptor" - WO/2012/059224A1- che si riferisce a metodi e combinazioni farmaceutiche per trattare il cancro in mammiferi, più in particolare nell'uomo. Più specificamente, l'invenzione riguarda vaccini antitumorali basati su DNA plasmidico e/o vettori genetici contenenti una sequenza ottimizzata nell'uso del codice genetico e codificante per una forma mutata del recettore ErbB-3. Inoltre, l'invenzione si riferisce ad anticorpi monoclonali diretti contro il recettore ErbB-3 generati con questi metodi e capaci di bloccare la funzionalità nelle cellule cancerose e riconoscerle. Gli anticorpi murini sono stati recentemente umanizzati, ossia ingegnerizzati tramite un approccio bioinformatico ed inseriti nella struttura di una immunoglobulina umana.

Tali studi sono alla base di un potenziale uso degli anticorpi come agenti **terapeutici** ma anche come **diagnostici** in clinica e rappresentano i componenti fondamentali del presente progetto. In particolare, il presente progetto si pone una serie di obiettivi: 1) caratterizzazione biochimica degli anticorpi e generazione di una linea cellulare per la produzione in scala industriale; 2) studi di immunoistochimica su tessuti umani e animali; 3) produzione di un *batch* di anticorpo su larga scala; 4) studio di tossicologia in roditori; 5) realizzazione di kit diagnostici da utilizzare in ambito clinico per il rilevamento e caratterizzazione molecolare in pazienti, in modo da supportare la scelta di terapie specifiche appropriate e personalizzate. In particolare, a) un kit prototipo per la cattura e selezione di cellule di melanoma circolanti nel sangue dei pazienti sfruttando la capacità degli anticorpi monoclonali di legare il recettore ErbB3 espresso sulla superficie delle cellule di melanoma; b) un kit basato su tecniche di immunoistochimica che impiegano gli anticorpi monoclonali anti-ErbB3.

Al momento attuale, non esistono sul mercato prodotti di questo tipo. Tuttavia, data l'enorme ed emergente rilevanza del target terapeutico, alcune aziende farmaceutiche stanno valutando in fase clinica precoce alcuni anticorpi diretti contro ErbB3. Il progetto si pone l'obiettivo di fornire all'ambiente medico-ospedaliero, nuovi agenti terapeutici e strumenti per la caratterizzazione del melanoma ed altri tumori e dunque di migliorare la salute dei cittadini. In questo senso i destinatari della proposta sono in primo luogo gli specialisti del campo, come i servizi di patologia dei centri

oncologici, che adotteranno tali nuovi strumenti per supportare le proprie ipotesi diagnostiche ma i beneficiari dei prodotti che si intendono realizzare sono i pazienti oncologici, per i quali spesso non ci sono soluzioni terapeutiche efficaci. Attraverso una integrazione tra tecnologie e ricerca nel campo delle nanotecnologie, biologia molecolare, farmacologia e genomica si intende potenziare una serie di attività con lo scopo di individuare nuovi strumenti di indagine verso cellule cancerose circolanti che hanno un ruolo primario nella progressione della malattia tumorale.

TAKIS è una azienda relativamente giovane (Novembre 2009) ma, essendo nata come *spin-off* della multinazionale Merck & Co., i suoi ricercatori vantano una grande esperienza nell'ambito dell'Oncologia e dello sviluppo di anticorpi monoclonali. BIOGEM è un Organismo di Ricerca privato che ha la missione di condurre ricerca di base e applicata allo scopo di disseminarne i risultati.

BIOGEM è dotata di uno stabulario capace di accomodare oltre 50.000 roditori e dell'esperienza di condurre studi *in vivo*. L'istituto si è recentemente specializzato nella conduzione di studi al livello di *Good Laboratory Practice* (GLP) e dunque fondamentali in ambito regolatorio. La collaborazione tra TAKIS e BIOGEM, già in corso da qualche anno, potrà consentire l'implementazione del processo di industrializzazione degli anticorpi anti-ErbB3 come terapeutici e diagnostici in Oncologia.

Nello specifico gli obiettivi di TAKIS sono relativi alla caratterizzazione biochimica degli anticorpi e generazione di una linea cellulare per la produzione in scala industriale, alla produzione di un *batch* di anticorpo su larga scala e alla realizzazione dei prototipi dei kit diagnostici. BIOGEM più specificamente si occuperà degli studi di immunoistochimica su tessuti umani e animali e dello studio GLP di tossicologia in roditori.

Inoltre, potrà essere possibile consolidare ulteriormente una rete di partenariato con altri centri di ricerca, che permetterà di rafforzare la competitività delle aziende del settore della salute e della biomedicina della Campania, rafforzando quel settore della ricerca in grado di produrre innovative soluzioni nel campo diagnostico e farmacologico. Infine, un sostanziale progresso della conoscenza nel settore oncologico è tra i risultati previsti presente proposta. Nel lungo termine, gli studi del presente progetto potranno consentire l'implementazione degli anticorpi nella pratica clinica. Nel breve termine, la futura commercializzazione dei kits diagnostici consentirà di ottenere ricavi economici che potranno in seguito generare nuova occupazione sia per TAKIS che per BIOGEM.

Le specifiche quantitative da conseguire sono: 1) realizzazione e sviluppo di una *Master Cell Bank* e *Working Cell Bank* per la produzione dell'anticorpo selezionato; 2) sviluppo del processo di produzione; 3) studio di tossicità acuta e prolungata in ratti o conigli; 4) realizzazione kit prototipo per il rilevamento di cellule di melanoma circolanti; 5) realizzazione kit prototipo di immunoistochimica per ErbB3.

Gli studi proposti verranno eseguiti nell'arco temporale di un anno e consentiranno un avanzamento delle conoscenze connesse a supporto dell'industrializzazione e potranno agire da volano per l'ottenimento di ulteriori finanziamenti oppure per stabilire una alleanza strategica con altre aziende per proseguire nello sviluppo degli anticorpi come terapeutici con la preparazione della documentazione di tipo regolatorio (IMPD e/o IND) e l'esecuzione di uno studio clinico di fase 1.

Gli obiettivi generali che TAKIS e BIOGEM si propongono di raggiungere con la presente proposta sono: 1) avanzamento nello sviluppo preclinico di un anticorpo terapeutico contro il recettore ErbB3 (TK-A3 o TK-A4) per la cura del cancro; 2) generazione di 2 prototipi innovativi di kit diagnostici; 3) co-sviluppo a fronte di capitali di investimento oppure concessione in licenza del brevetto; 4) reinvestimento dei ricavi per la ricerca e sviluppo di nuovi prodotti; 5) espansione dell'azienda e dell'Organismo di Ricerca con creazione di nuovi posti di lavoro.

I risultati attesi dall'adozione della strategia di valorizzazione brevettuale relativa all'anticorpo TK-A3 o TK-A4 sono difficilmente prevedibili ad oggi. Certamente in caso di successo, l'agente terapeutico finale sarà stato identificato e una parte degli studi regolatori condotta per continuare le fasi di sviluppo. A quello stadio, immaginiamo di sviluppare l'anticorpo con una seconda azienda oppure cedere la licenza del brevetto ad azienda farmaceutica. Come successo con AVEO pharmaceuticals, è possibile che un pagamento upfront da parte di un'azienda interessata possa essere dell'ordine di 5 milioni di dollari e con successive milestones nel percorso di sviluppo del prodotto. Questo processo sicuramente porterà ad innovazione dei prodotti nella pipeline di TAKIS e dei servizi offerti da BIOGEM, visibilità del livello tecnologico dell'impresa e dell'organismo di ricerca e conseguente maggiore equilibrio finanziario.