

# LIGHTS

LIGands to interfere with Human TS

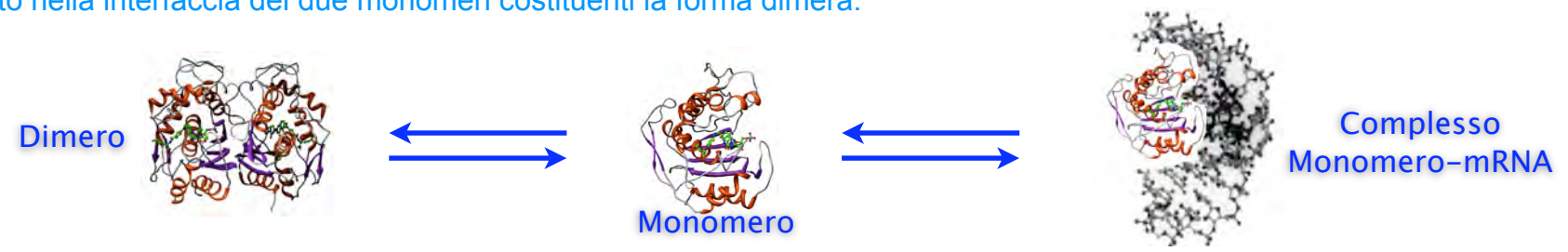


Il cancro ovarico è la quinta causa di morte da tumore nella donna.

Il meccanismo relativo alla resistenza acquisita al trattamento convenzionale di prima linea del tumore ovarico con composti del platino non è ancora chiaro, ma è stata associata con una resistenza incrociata al 5-fluorouracile, un inibitore dell'enzima Timidilato Sintasi (TS), e al metotrexato, e con un aumento di 2,5 volte dei livelli intracellulari di TS, un meccanismo che comunemente avviene con gli antimetaboliti.

Recentemente, si è dimostrato che la proteina TS regola la sua propria traslazione formando un complesso col suo stesso mRNA. Tale interazione repressiva diminuisce quando la TS è impegnata nel legame con i suoi substrati fisiologici o con farmaci inibitori della sua attività enzimatica, determinando un rapido aumento dei livelli intracellulari della TS che è stato ipotizzato costituire un potenziale meccanismo di resistenza del tumore.

Sempre recentemente è stata riportata l'esistenza di una forma monomera della TS che è in equilibrio con una forma dimera, che è quella cataliticamente attiva. E' stato suggerito che il dominio della proteina per il legame alle sequenze regolatorie su TS-mRNA può essere situato nella interfaccia dei due monomeri costituenti la forma dimerica.



L'obiettivo di LIGHTS è la ricerca di composti chimici in grado di legarsi (ligandi) sia alle sequenze regolatorie su TS-mRNA che/o all'interfaccia di dimerizzazione, perturbando la traslazione della TS e/o la formazione del dimero TS-TS, con il proposito di interferire con lo sviluppo della resistenza e di fermare la progressione del tumore. Tali composti risulterebbero promettenti per gli attuali protocolli chemioterapici di tumori esibenti tale tipo di resistenza e rappresenterebbero un progresso innovativo rispetto allo stato dell'arte.

NAXOSPHARMA fornisce la cultura, l'esperienza e il supporto nella *discovery chemistry* e nella chimica di sintesi, nello sviluppo di prodotti candidati farmaci, nella protezione intellettuale e nella ricerca di opportunità di *out-licensing* e di ulteriore cooperazione relativamente agli aspetti inventivi che potranno emergere durante la realizzazione del progetto.

Il progetto LIGHTS, nell'ambito dell'iniziativa comunitaria STREP, Specific Targeted Research or Innovation, LifeSciHealth-2005-2.2.0-8, si relaziona con il principale obiettivo prioritario COMBATING MAJOR DISEASES (Application-oriented genomic approaches to medical knowledge and technologies) diretto a sviluppare strategie per la prevenzione e la cura delle malattie umane.

L'obiettivo si concentra sull'integrazione della genomica negli approcci medici più confermati per l'investigazione delle malattie, con un'enfasi sulla ricerca traslazionale diretta a trasferire conoscenze di base nella applicazione clinica. Il coinvolgimento delle PMI è ritenuto cruciale per il raggiungimento degli scopi della priorità comunitaria.

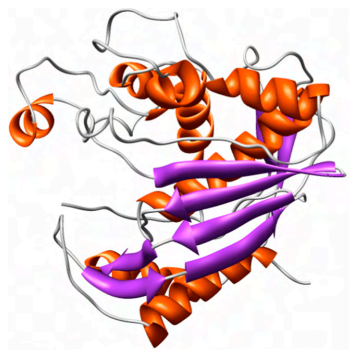
Più specificatamente, i propositi dell'area di ricerca antitumorale (Combating Cancer) sono di costruire sulla genomica umana per migliorare la salute dell'uomo e per stimolare l'attività industriale e economica, e facilitare l'integrazione di capacità di ricerca sia pubbliche che private, europee e extra-europee.

## I partner del progetto



Gli scienziati partecipanti al progetto LIGHTS durante il meeting semestrale organizzato da EML Research a Heidelberg.

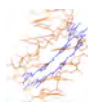




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI MODENA E REGGIO EMILIA

LIGHTS

LIGands to interfere with Human TS



NAXOSPHERMA

discovery chemistry & biotech



## I risultati

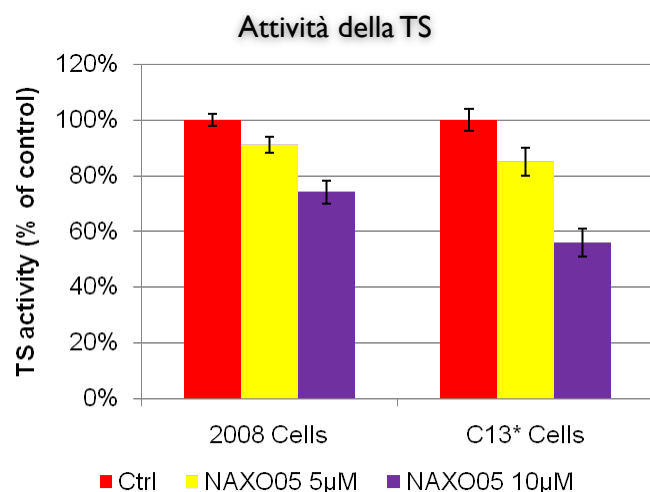
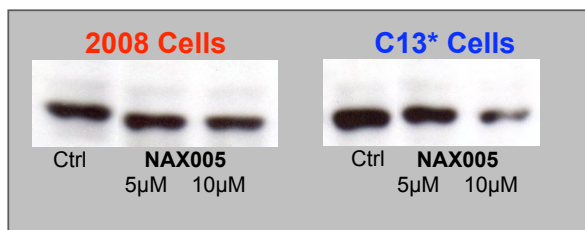
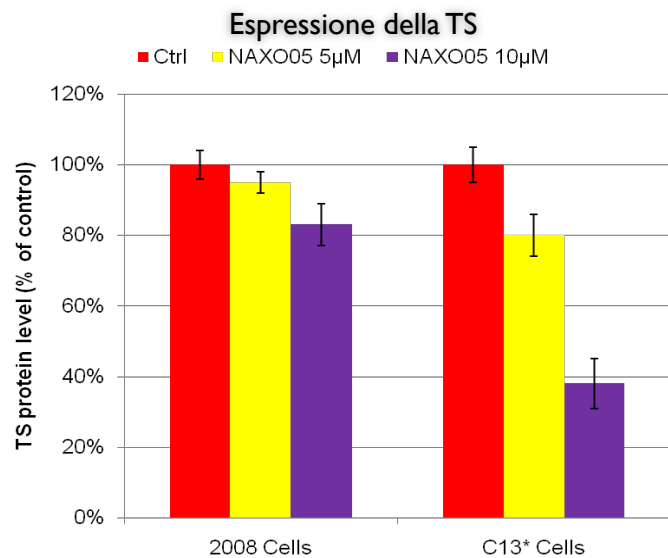
La resistenza acquisita dal tumore a seguito di terapia di prima linea con il farmaco citotossico cis-platino o suoi derivati è un processo multifattoriale implicante più meccanismi, tra i quali l'aumentata sintesi e riparazione del DNA della cellula tumorale è la caratteristica più comune.

La sovra-espressione dell'enzima timidilato sintasi (TS) sembra giocare un ruolo importante nella resistenza tumorale al trattamento con composti del platino, in quanto l'enzima TS è responsabile della sintesi del timidilato, che è richiesto per la sintesi e la riparazione del DNA cellulare.

**In questo contesto è di grande interesse la scoperta di potenziali farmaci regolatori dell'attività/espressione/trascrizione della TS, aggirando così la resistenza tumorale sia agli inibitori della TS, per esempio 5-fluorouracile, che ai composti del platino.**

A seguito di studi condotti presso l'Università di Modena e Reggio Emilia su linee cellulari di tumore ovarico sensibili (2008) e resistenti (C13\*) sia al cis-platino che al 5-fluorouracile con composti ideati e sintetizzati nei laboratori di Naxospharma, sono stati individuati prodotti esibenti attività molto interessanti.





**NAX005**, un composto di origine naturale, dimostrava diminuire sia i livelli di espressione che l'attività della TS, particolarmente nella linea cellulare resistente C13\*, e tale modulazione si rifletteva in una marcata citotossicità in questa linea cellulare resistente in confronto con i farmaci in uso cis-platino (cDDP) e 5-fluorouracile (5-FU).

Variazioni chimiche introdotte sulla molecola di **NAX005** producevano una serie di composti analoghi con attività antitumorale migliorata anche su un'altra linea cellulare di cancro ovarico sensibile (A2780) e resistente (A2780/CP)

| Linea cell | Composto IC50 (uM) |      |        |        |        |        |        |        |
|------------|--------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|            | cDDP               | 5-FU | NAX005 | NAX012 | NAX013 | NAX014 | NAX017 | NAX018 |
| 2008       | 3,6                | 10   | 10     | 3,6    | 6,6    | 5,8    | 9,2    | 4      |
| C13*       | 17                 | 8    | 6      | 2,2    | 2,4    | 1,8    | 5      | 0,66   |
| A2780      | 2                  | ND   | 4      | 0,6    | I      | 1,4    | 2,5    | 0,36   |
| A2780/CP   | 20                 | ND   | 2,5    | 0,6    | I      | I      | 3,3    | 1,07   |

I composti sono anche stati trovati aumentare il metabolismo delle poliammine rispetto ai controlli, fenomeno questo posto in relazione con un'attività antiproliferativa. I composti esplicano quindi due meccanismi antitumorali distinti, proprietà particolarmente desiderabile in un farmaco in quanto risulterebbe meno suscettibile di indurre resistenze.

*I risultati mostrati sono parte di comunicazioni presentate al "2nd Workshop on Molecular Targets in Cancer", Luxembourg, riservato ai progetti nell'area oncologica finanziati nell'ambito del Sesto Programma Quadro della Ricerca Europea, e al congresso "Drug Resistance in Ovarian Cancer: Biomarkers and Treatments", Modena.*