

Anticorpo Intracellulare



INVENTORI: Antonino Cattaneo,
Michele Chirichella

TITOLARITÀ: Scuola Normale Superiore

STATUS PATENT: concesso

N° PRIORITÀ: IT102015000068085

DATA DI CONCESSIONE: 03/03/2021 (EP) ; 05/10/2021 (US)

ESTENSIONE: EP3371596B1; US11137393B2; CA3003555A1;
WO2017076916A1

L'invenzione

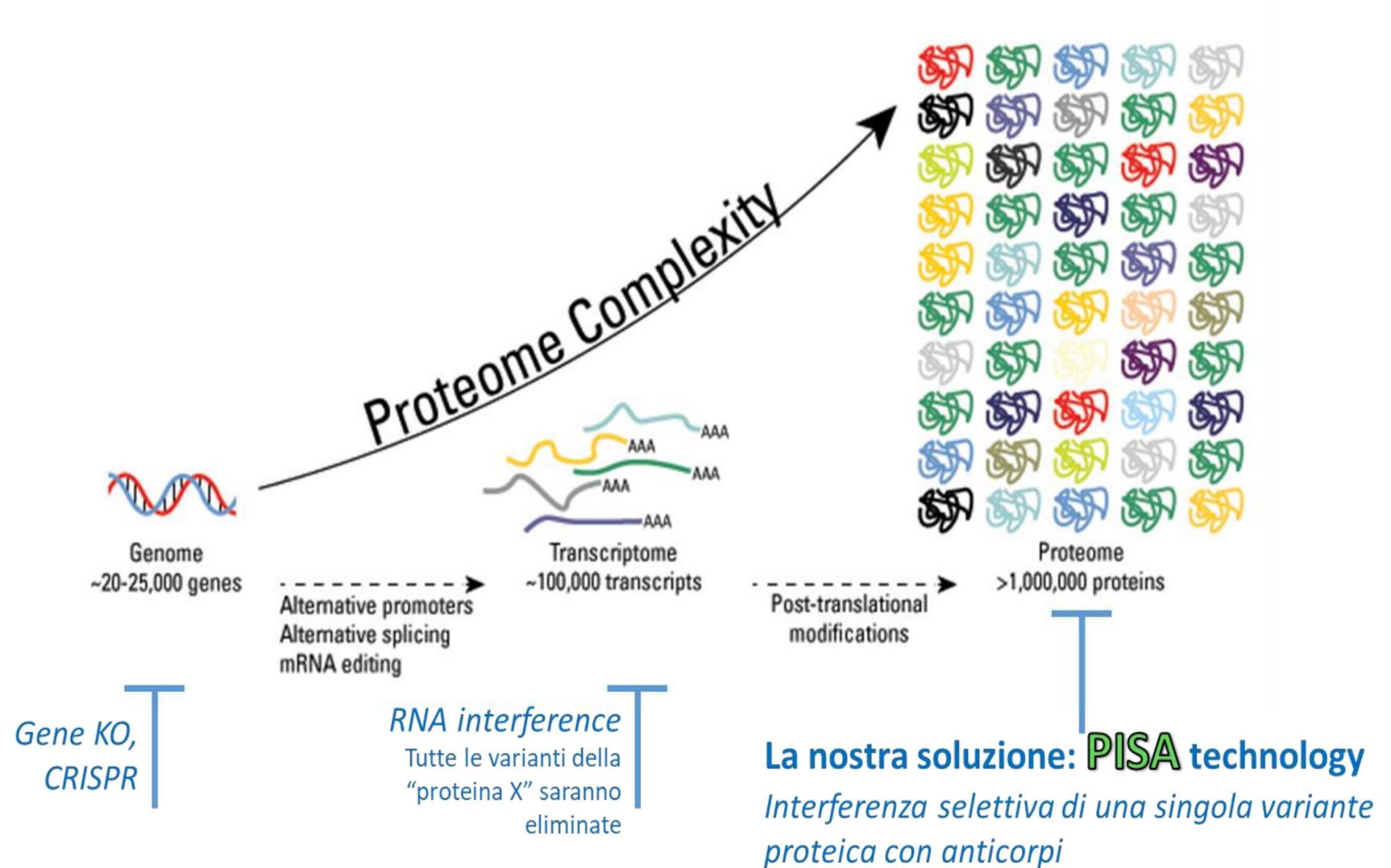


L'invenzione si riferisce allo sviluppo e alla dimostrazione di principio di un metodo generale per la selezione diretta di domini anticorpali (nanobodies) in grado di riconoscere e silenziare proteine intracellulari con modificazioni post-traduzionali (PTM).

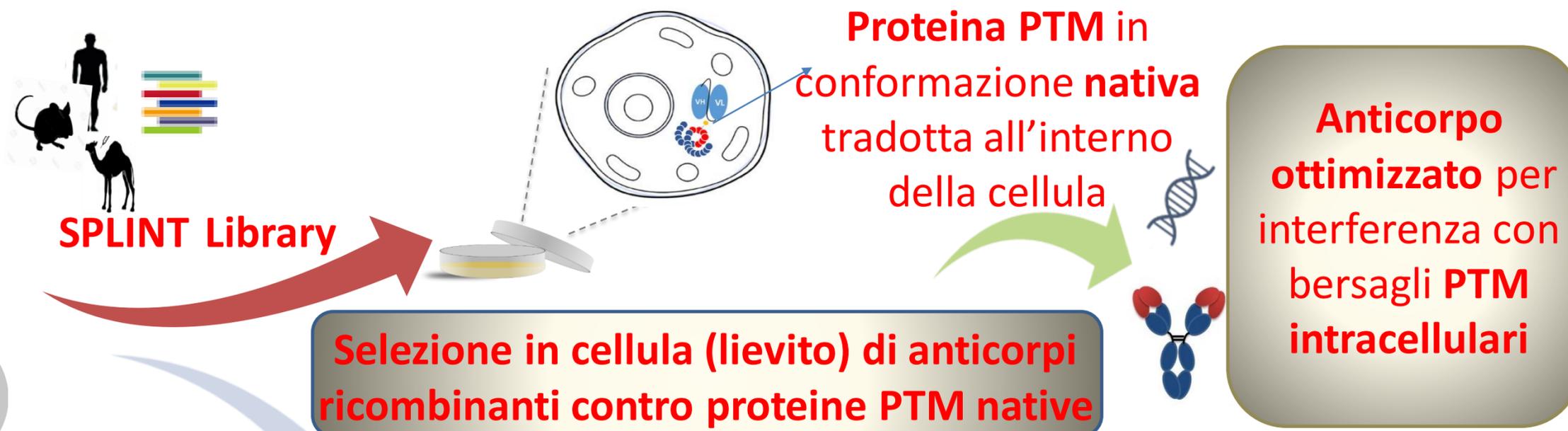
Alle modificazioni post-traduzionali (PTM) delle proteine corrisponde una pletera di bersagli diagnostici e terapeutici che non possono oggi essere colpiti con i metodi farmacologici classici. Le PTM costituiscono un'ampia classe di *targets*, molto rilevanti per patologie quali cancro, infiammazione, malattie neurodegenerative. Tali bersagli terapeutici PTM sono oggi però inutilizzabili (e le relative patologie intrattabili) perché non possono essere selettivamente bloccati e validati come bersagli farmacologici neppure con i più potenti metodi genetici. Per queste difficoltà, nessuno dei farmaci ad oggi approvati dalla FDA colpisce una specifica PTM della corrispondente proteina target.

Questa invenzione, basata sulla piattaforma PISA (Post-translational Intracellular Silencing Antibodies), risolve esattamente tale problema. Gli anticorpi generati con tecnologia PISA possono essere usati non solo per la validazione di nuovi bersagli terapeutici e per applicazioni diagnostiche, ma anche e soprattutto per lo sviluppo di bioterapici di nuova generazione.

Disegni e Immagini (1)



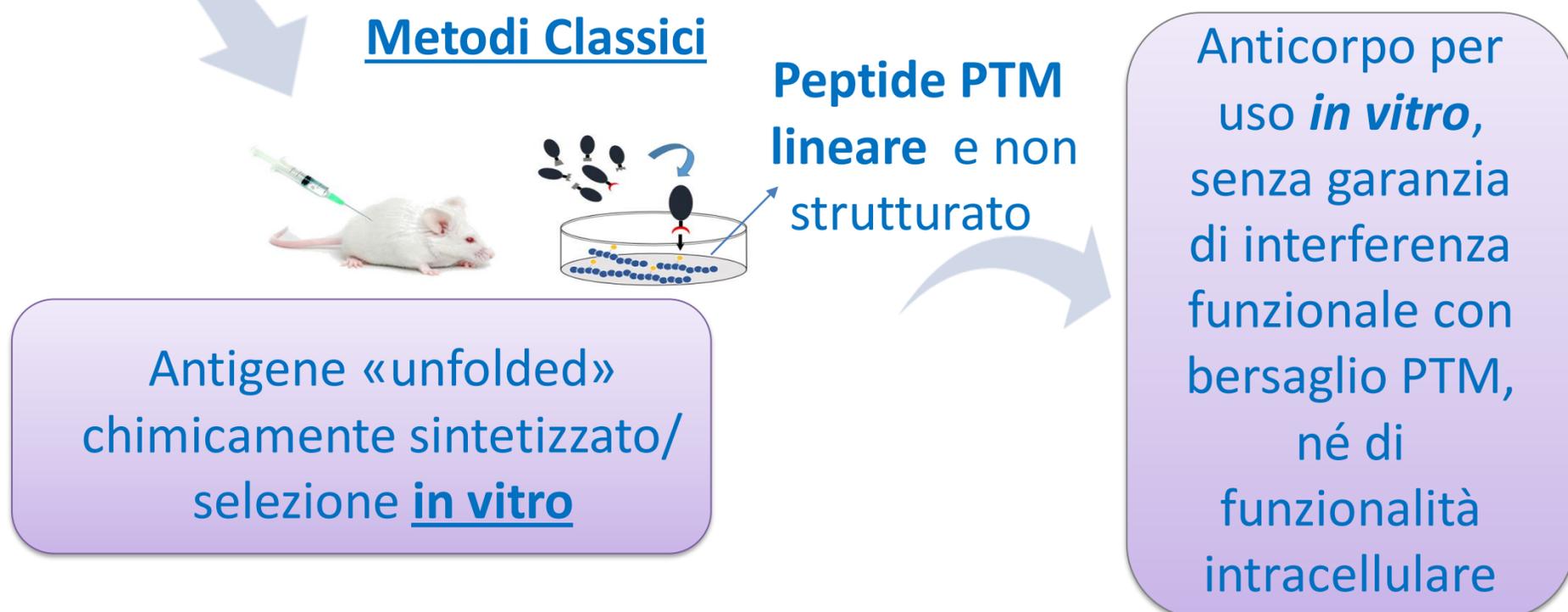
Tecnologia PISA (Post-Translational Intracellular Silencing Antibodies) come soluzione al problema di generare anticorpi anti-PTM in grado di riconoscere e bloccare funzionalmente proteine native (intracellulari)



Disegni e Immagini (2)



Metodi Classici



Applicabilità Industriale



I settori industriali interessati alla tecnologia PISA sono il biotech e la farmaceutica. Un'azienda che acquisisse/adottasse l'innovazione potrebbe godere di evidenti benefici: in effetti, la protezione offerta dal brevetto europeo già concesso concerne potenzialmente qualunque target PTM (anche responsabile di una patologia ancora non descritta). La tecnologia PISA è una tecnologia abilitante, non solo in grado di generare una pipeline di nuovi prodotti terapeutici/diagnostici, ma possibilmente alla base di ulteriori sviluppi tecnologici. Il profilo di scalabilità della tecnologia risulta quindi particolarmente interessante per investitori e case farmaceutiche.

Gli anticorpi PISA presentano numerosi vantaggi competitivi: essi sono intrinsecamente convalidati per funzionare a livello intracellulare, eliminando la necessità di provare in blind diversi cloni di anticorpi selezionati con tecniche in vitro (ad es. Phage display). Gli anticorpi selezionati con PISA, funzionando intracellularmente (Intrabodies), possono essere utilizzati direttamente per la validazione del target PTM, a differenza degli anticorpi selezionati con metodi alternativi, quali phage-display. In secondo luogo, gli anticorpi PISA riconoscono epitopi PTM nella loro conformazione nativa, in quanto riconoscono la proteina prodotta dalla cellula nella sua conformazione fisiologica. Inoltre, questo tipo di selezione permette la risoluzione di un collo di bottiglia ben noto nel settore della produzione di anticorpi, che consiste nella produzione e purificazione sia della proteina target che, poi, dell'anticorpo. Con PISA, sia l'espressione della proteina-esca che della preda avviene direttamente dalle sequenze geniche espresse nella cellula, senza alcun bisogno di sintetizzare o purificare la proteina modificata post-traduzionalmente o l'anticorpo che deve riconoscerla: from genes to antibodies, o addirittura, from genes to antibody genes.

Possibili Evoluzioni



L'invenzione è alla base di un progetto di spinoff (P.I.S.A. Biotech) di Bio@SNS, il laboratorio di biologia della Scuola Normale Superiore. L'obiettivo di P.I.S.A. Biotech è quello di generare, produrre e vendere anticorpi ricombinanti diretti contro proteine modificate post-traduzionalmente (PTM) ed, in generale, anticorpi da librerie proprietarie. L'idea è quella di sviluppare una medicina di precisione a livello molecolare e sub-cellulare, andando a colpire una determinata variante funzionale di una proteina (PTM o conformazione), con un ruolo patologico all'interno della cellula, raggiungendo il target laddove viene prodotto. In particolare, P.I.S.A. Biotech si propone di sviluppare bioterapici di nuova generazione, con quattro caratteristiche fondamentali: (i) Sono diretti contro PTM o conformazioni; (ii) sono prodotti bioterapeutici, che quindi si propongono di curare patologie, interferendo funzionalmente con singole PTM/conformazioni responsabili per quelle determinate patologie; (iii) la loro modalità di somministrazione è quella della gene therapy (intrabodies, quindi anticorpi intracellulari veicolati mediante utilizzo di vettori virali AAV-based, attuale golden standard per gene therapy, ma anche in forma di RNA); (iv) sono diretti contro bersagli compresi nell'area terapeutica della neurodegenerazione (in particolare Malattia di Alzheimer, AD).

Al di là dello sviluppo di prodotti in-house, secondo le linee sopra descritte, P.I.S.A. Biotech sarebbe comunque interessata ad accordi di ricerca, su base di licenza, con aziende farmaceutiche (in particolare per *targets* esterni al focus terapeutico dell'azienda).

La tecnologia PISA è stata testata e validata in ambiente di laboratorio (TRL 4). Il proof-of-concept del metodo è stato pubblicato su prestigiose riviste internazionali (Chirichella et al., Nat Methods 2017, 14(3):279-282; Cattaneo and Chirichella, Trends Biotechnol 2019, 37(6):578-591).

Per maggiori informazioni:



Servizio Ricerca e Trasferimento Tecnologico, Scuola Normale Superiore

Sede: Piazza dei Cavalieri, 7 - 56126 Pisa

Sito web: <https://www.sns.it/it/reti-del-trasferimento-tecnologico>

E-mail: kto@sns.it

Per maggiori informazioni:



Ufficio Regionale di Trasferimento Tecnologico

Sede: Via Luigi Carlo Farini, 8 50121 Firenze (FI)

E-mail: urtt@regione.toscana.it

