



Unione europea



REGIONE  
LAZIO



TOR VERGATA  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA



IRCCS Fondazione G.B. Bietti  
PER LO STUDIO E LA RICERCA IN OPHTHALMOLOGIA-ORLUS

**TITOLO progetto:** Validazione di un nuovo anticorpo monoclonale multi-targeted per il trattamento di tumori e malattie retiniche

### **ACRONIMO: POLITERMAB**

**N. A0375-2020-36583**

**CUP: E85F21001000002**

**Contributo concesso: 150.000,00**

**Enti partecipanti:** Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Dipartimento di Medicina dei Sistemi(capofila), Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI-IRCCS) - Fondazione Luigi Maria Monti

**Responsabile scientifico Prof. ssa Grazia Graziani**

#### **Descrizione**

Il VEGFR-1 è un recettore tirosin chinasi di membrana stimolato da fattori di crescita angiogenici quali VEGF-A e il fattore di crescita placentare (PlGF). Inoltre, il VEGF-A esercita la sua attività biologica anche attraverso un altro recettore di membrana, il VEGFR-2. Mentre il VEGFR-1 svolge un ruolo rilevante nello stimolare l'angiogenesi patologica (e.g., associata alla crescita di tumori, retinopatie) negli adulti, il VEGFR-2 regola sia l'angiogenesi fisiologica che quella patologica. Il VEGF-A è quindi in grado di attivare sia il VEGFR-1 che il VEGFR-2, mentre il PlGF lega esclusivamente il VEGFR-1, stimolando la permeabilità vasale, la neo-vascularizzazione e l'infiammazione.

Precedenti strategie terapeutiche sperimentali basate sul blocco del VEGFR-1 si sono avvalse di anticorpi monoclonali (mAb) che competevano con il legame del VEGF-A o del PlGF al VEGFR-1. Tuttavia, simili anticorpi, oltre a bloccare la trasmissione del segnale attraverso il recettore di membrana, hanno lo svantaggio di impedire a forme solubili del VEGFR-1, rilasciate nella matrice extracellulare, di sequestrare il VEGF-A/PlGF e di svolgere la naturale funzione antiangiogenica di falso recettore (recettore "decoy") che intrappola il fattore di crescita evitando la stimolazione dei recettori di membrana. Il mAb da noi generato contro il VEGFR-1 umano, originariamente prodotto come mAb murino (D16F7), è invece dotato di un particolare meccanismo di azione allosterico, in quanto lega il recettore di membrana e la sua forma solubile senza impedire il legame dei VEGF-A e PlGF, inibendo la trasmissione del segnale all'interno della cellula da parte del recettore di membrana, ma mantenendo la capacità della forma solubile di agire come recettore "decoy". Il particolare meccanismo di azione non competitivo del mAb D16F7, ha anche il vantaggio che esso non spiazzava il VEGF-A dal VEGFR-1 dirottandolo verso il VEGFR-2 con conseguente stimolo dell'angiogenesi e progressione della patologia neoplastica. Pertanto, la nuova strategia terapeutica descritta in questo progetto di ricerca si propone di inattivare selettivamente il VEGFR-1 di membrana mantenendo l'attività anti-angiogenica del VEGFR-1

solubile. Tale strategia rappresenta un promettente progresso nella terapia farmacologica di tumori in fase avanzata e particolarmente aggressivi, quali melanoma e glioblastoma, e di retinopatie, in quanto consente di inibire gli effetti patologici di VEGF-A/PIGF mediati dal VEGFR-1 e mantenere a livello retinico gli effetti protettivi del VEGF-A mediati del VEGFR-2.

## **Finalità**

L'obiettivo generale del progetto consiste nella validazione di un anticorpo monoclonale umanizzato (hD16F7), da noi generato e brevettato, diretto contro il recettore 1 del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR-1), come agente terapeutico per neoplasie altamente aggressive, quali melanoma e glioblastoma, e retinopatie associate a neoformazione di vasi, comuni cause di cecità. hD16F7 possiede un meccanismo di azione multi-targeted diverso da quello delle attuali terapie antiangiogeniche oncologiche e di uso oculare poiché inibisce specificamente l'angiogenesi patologica e non quella fisiologica, l'invasività tumorale e l'infiltrazione del tumore da parte di cellule mieloidi immunosoppressive.

## **Metodologie e tecniche di indagine**

Per il raggiungimento degli obiettivi del progetto verranno svolte le seguenti attività:

1. validazione del mAb hD16F7 in un modello preclinico di melanoma, generando dati preclinici con il mAb hD16F7 come presupposto per la realizzazione di protocolli clinici per il trattamento del melanoma metastatico.
2. validazione dell'anticorpo hD16F7 in un modello preclinico di glioblastoma, generando dati preclinici con il mAb hD16F7 come presupposto per la realizzazione di protocolli clinici per il trattamento del glioblastoma.
3. produzione di frammenti variabili a singola catena dell'anticorpo hD16F7 (scFv) (a maggiore penetrazione retinica rispetto al mAb "full length") da validare nel modello di retinopatia associata a neovascolarizzazione.
4. validazione di frammenti scFv derivati da hD16F7 in un modello preclinico di retinopatia associata a neoformazione di vasi come dimostrazione di un suo potenziale terapeutico per retinopatie.

**Data di inizio 15 aprile 2021**

**Durata: due anni**

## **Partner del progetto**

Il progetto sarà realizzato in effettiva collaborazione tra i seguenti partner:

- **Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Dipartimento di Medicina dei Sistemi (capofila del progetto);**
- **Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI-IRCCS) - Fondazione Luigi Maria Monti;**
- **IRCCS - Fondazione G.B. Bietti per lo studio e la ricerca in oftalmologia onlus**

Il gruppo di lavoro è così composto:

- Prof.ssa Grazia Graziani (Univ. Roma Tor Vergata, Medicina dei Sistemi)
- Dott.ssa Rosella Cicconi (Univ. Roma Tor Vergata, Medicina dei Sistemi)
- Dott. Pedro Miguel Lacal (IDI-IRCCS)
- Dott.ssa Teresa Odorisio (IDI-IRCCS)
- Prof.ssa Monica Varano (IRCCS - Fondazione G.B. Bietti)
- Prof.ssa Mariacristina Parravano (IRCCS - Fondazione G.B. Bietti)

Nell'ambito del progetto verranno reclutati due biologi con laurea magistrale e Dottorato di Ricerca in qualità di collaboratori.