

SCHEDA RIASSUNTIVA PROGETTO

TITOLO: Riposizionamento dell'anti-infiammatorio Diflunisal per la terapia del Mesotelioma Maligno

ENTE DI RICERCA DI RIFERIMENTO: IRCCS Humanitas Research Hospital

SEDE DEL PROGETTO: IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

REFERENTE PRINCIPALE (allegare CV in PDF):

- Nome e Cognome _ Lavinia Morosi _____
- Recapito email _ lavinia.morosi@humanitasresearch.it ___ Recapito telefonico _ +39 02 82245244 _____
- Sede lavoro __ IRCCS Humanitas Research Hospital – Laboratory of Cancer Pharmacology

PARTECIPANTI AL PROGETTO (allegare CV in PDF):

- Nome e Cognome __ Sara Timo _____
- Recapito email __ sara.timo@humanitasresearch.it ___ Recapito telefonico _____
- Sede lavoro __ IRCCS Humanitas Research Hospital – Metabolomics Unit

ABSTRACT/RIASSUNTO (max 300 parole)

Diflunisal è un farmaco antinfiammatorio non steroideo derivato dell'acido salicilico. Recendemmete è stato riportato che è in grado di inibire selettivamente l'asse infiammatorio HMGB1/CXCL12/CXCR4 la cui attivazione supporta l'insorgenza e la progressione del tumore. Diflunisal può quindi potenzialmente avere un'attività antitumorale inibendo la progressione dell'MPM come supportato anche dagli esperimenti preliminari del gruppo del Professor Bianchi. È però inizialmente necessario determinare la dose corretta di DFL da somministrare per avere un equilibrio ideale tra efficacia e tossicità, verificando il raggiungimento di concentrazioni attive di farmaco nell'organo bersaglio (tessuto tumorale).

PRESUPPOSTI/STATO DELL'ARTE: Nonostante gli sforzi e i progressi della ricerca negli ultimi anni, il mesotelioma pleurico maligno (MPM) continua ad avere una prognosi infausta e lo sviluppo di nuove terapie efficaci è stato molto limitato negli ultimi vent'anni. La terapia di prima linea (cisplatino/pemetrexed) è scarsamente efficace e non sono stati sviluppati protocolli standard di seconda linea. Lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici è quindi di grande importanza e interesse. Il microambiente tumorale di MPM è cruciale per la patogenesi e l'esito della malattia; questo è caratterizzato da una risposta infiammatoria all'esposizione all'asbesto che coinvolge numerose chemochine e cellule immunosoppressive (Hiltbrunner et al. 2021, PMID: 34249695 doi: 10.3389/fonc.2021.660039. eCollection 2021).

In questo quadro è stato dimostrato che la secrezione della proteina HMGB1 da parte delle cellule tumorali supporta l'insorgenza e la progressione del tumore (Jube et al 2012, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3481), e quindi il blocco di HMGB1 potrebbe rappresentare una nuova strategia terapeutica contro il MPM. Il Diflunisal (DFL) è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) utilizzato per decenni, derivato dell'acido salicilico, più potente e meno tossico dell'aspirina. DFL è approvato dalla FDA (FDA N°74285) e commercializzato negli USA da Merck come Dolobid. È stato approvato dall'EMA, ma non è più registrato per mancanza di interesse da parte del produttore e non per effetti negativi.

È stato recentemente riportato in letteratura che DFL si lega al complesso HMGB1-CXCL12 inibendo selettivamente l'asse infiammatorio HMGB1/CXCL12/CXCR4 (De Leo et al 2019, doi: 10.15252/embr.201947788. PMID: 31418171) e può quindi potenzialmente avere un'attività antitumorale inibendo la progressione dell'MPM come supportato anche dagli esperimenti preliminari del gruppo del Professor Bianchi. È però inizialmente necessario determinare la dose corretta di DFL da somministrare per avere un equilibrio ideale tra efficacia e tossicità, verificando il raggiungimento di concentrazioni attive di farmaco nell'organo bersaglio (tessuto tumorale).

- **MODALITA' DI ATTUAZIONE DEL PROGETTO:**

Il primo passo del progetto sarà lo sviluppo di un metodo analitico per misurare DFL nel plasma e nei tessuti di topi trattati con il farmaco. Basandoci su quanto riportato in letteratura (Magdy et al. 2021 doi: 10.1002/jssc.202100016. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33773042) il metodo consisterà in un passaggio di deproteinizzazione tramite metanolo seguito separazione cromatografica e rilevamento spettrometria di massa. D3-diflunisal verrà utilizzato come standard interno per assicurare la riproducibilità e la robustezza del metodo. Il metodo verrà adattato alla misura dei tessuti omogenati (tumore, fegato e rene) e validato secondo le linee guida internazionali anche in plasma umano, in modo da poter essere applicato in un successivo studio clinico. Verrà poi eseguito uno studio farmacocinetico dopo somministrazione orale in cronico (ogni giorno per 1 settimana) a 2 differenti dosi (0.7 e 2.8 mg/topo) di DFL in topi immunocompetenti affetti da MPM. I topi (4 per gruppo) verranno sacrificati a diversi tempi dopo l'ultima somministrazione (30 min, 1h, 3h, 6h e 24h) per ciascun livello di dose di DFL. La concentrazione del farmaco verrà valutata in plasma, tumore, fegato e reni. Nei tumori dei topi sacrificati 3h dopo il trattamento con la dose più alta di DFL verrà anche valutata la distribuzione intratumorale del farmaco tramite mass spectrometry imaging.

I campioni di plasma e tessuto verranno forniti dal gruppo del Professor Marco Emilio Bianchi, Ospedale San Raffaele, Via Olgettina 58, 20133 Milano, nei cui laboratori verranno svolti gli esperimenti *in vivo* parallelamente alla valutazione dell'attività antitumorale.

- **OBIETTIVI:** L'obiettivo principale dello studio è determinare la farmacocinetica e la distribuzione tumorale di DFL dopo somministrazione in cronico in modo da identificare il dosaggio più corretto per garantire l'efficacia antitumorale e l'assenza di eccessiva tossicità. Questo permetterà di proporre il riposizionamento del farmaco come terapia per il MPM valutandone l'efficacia in uno studio clinico

IMPEGNO ECONOMICO PREVISTO:

- IMPORTO TOTALE RICHIESTO: 25000 €
- DATA DI FINE PROGETTO: 31/03/2024

DATA PRESENTAZIONE PROGETTO: 25.10.2022

TIMBRO E FIRMA PROPONENTE



ALLEGATI: cv Lavinia Morosi cv Sara Timo

INFORMAZIONI INTERNE

- DATA ACCETTAZIONE PROGETTO: 25/11/2022
- CODICE ASSEGNATO AL PROGETTO: 0123 HUM
- IMPORTO APPROVATO DA EROGARE €: 25.000
- ANNI DI DURATA DELLE EROGAZIONI: 1
- SCADENZE ANNUALI DI EROGAZIONE DEI FONDI: marzo 2023
- IBAN BENEFICIARIO: IT62Z0306909400000042548158 - HUMANITAS MIRASOLE SPA