MERAVAX: UNA NUOVA IMMUNOTERAPIA ANTI-CSPG4 PER IL TRATTAMENTO DEI TUMORI SOLIDI

SOMMARIO

Sommario 1
Abbreviazioni 1
Descrizione del progetto 1
Una piattaforma con validazione comparativa uomo–cane 2
Evidenze già disponibili 2
Strategia di sviluppo 3
Visione 4

ABBREVIAZIONI

CSPG4: Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4

HuDo: HumanDog

DESCRIZIONE DEL PROGETTO

Il progetto nasce dallo sviluppo di una nuova strategia di immunoterapia attiva diretta contro CSPG4 (Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4), un antigene presente sulla superficie delle cellule neoplastiche e coinvolto nei processi di crescita, migrazione e aggressività tumorale.

CSPG4 rappresenta un target particolarmente interessante perché è poco espresso nei tessuti normali, mentre risulta altamente espresso in diversi tumori maligni, inclusi il melanoma e l'osteosarcoma, e la sua espressione è associata a caratteristiche biologiche aggressive e a una prognosi peggiore.

Una problematica importante per lo sviluppo di un vaccino efficace contro CSPG4 è rappresentato dal fatto che sia un antigene “self” non mutato: il sistema immunitario tende quindi a tollerarlo e a generare una risposta antitumorale insufficiente.

La tecnologia sviluppata dal gruppo supera questo limite attraverso un approccio di mimetismo antigenico. Il prodotto candidato, denominato HuDo-CSPG4, è costituito da una sequenza di DNA chimerica derivata da CSPG4 umano e canino. La combinazione delle due componenti è stata progettata per rompere la tolleranza immunologica verso CSPG4 e generare contemporaneamente una risposta immunitaria umorale e cellulare contro l'antigene tumorale.

UNA PIATTAFORMA CON VALIDAZIONE COMPARATIVA UOMO–CANE

Il progetto presenta una caratteristica distintiva dal punto di vista dello sviluppo farmaceutico: la stessa piattaforma biologica può essere sviluppata inizialmente in medicina veterinaria e successivamente trasferita alla medicina umana.

Il cane affetto da tumore spontaneo rappresenta un modello di oncologia comparativa particolarmente rilevante. Infatti, sia per quanto riguarda il melanoma che l'osteosarcoma, la malattia canina presenta caratteristiche biologiche e cliniche fortemente comparabili, inclusi comportamento aggressivo, alterazioni molecolari e risposta ai trattamenti convenzionali. Inoltre, per quanto riguarda l'osteosarcoma, tumore raro e aggressivo nell'uomo, l'incidenza di questo tumore nel cane è molto superiore, rendendo possibile uno sviluppo clinico veterinario più rapido e informativo per la sua traslazione.

Questa caratteristica permette di concepire una strategia Veterinary First / Human Next:

- Sviluppo veterinario

Validazione clinica del prodotto in cani affetti da tumori spontanei CSPG4-positivi, con particolare attenzione a osteosarcoma e melanoma orale.

- Generazione di proof-of-concept clinica

Produzione di dati di sicurezza, immunogenicità, attività antitumorale e biomarcatori di risposta in un contesto clinico spontaneo, utilizzando pazienti veterinari reali.

- - del candidato umano

Utilizzo dei dati ottenuti nel programma veterinario e dei risultati già disponibili nei modelli umani in vitro e preclinici per costruire il pacchetto di sviluppo necessario alla successiva sperimentazione nell'uomo.

- Espansione della piattaforma

Estensione dell'approccio ad altri tumori CSPG4-positivi, trasformando il primo candidato in una piattaforma di immunoterapia potenzialmente applicabile a più indicazioni oncologiche.

EVIDENZE GIÀ DISPONIBILI

La tecnologia dispone già di una significativa base sperimentale.

Nel melanoma orale canino, una sperimentazione veterinaria prospettica ha coinvolto 80 cani con melanoma orale CSPG4-positivo in stadio II–IV. La vaccinazione è risultata ben tollerata e immunogenica e i cani trattati hanno mostrato una maggiore sopravvivenza rispetto ai controlli trattati con le terapie convenzionali. La mediana di sopravvivenza riportata è stata di 653 giorni nei cani vaccinati contro 310 giorni nei controlli.

I dati immunologici mostrano inoltre che la vaccinazione è in grado di indurre una risposta contro CSPG4 canino e umano. Gli anticorpi indotti sono risultati funzionalmente attivi, con

evidenza di internalizzazione e downregulation di CSPG4, riduzione della proliferazione e della migrazione delle cellule tumorali e, in una parte dei campioni, attività citotossica mediata da anticorpi.

Un secondo programma ha valutato la stessa strategia nell'osteosarcoma canino spontaneo. In un gruppo pilota di 12 cani trattati dopo la terapia standard, non sono state osservate tossicità attribuibili alla vaccinazione durante il periodo di trattamento. È stata inoltre osservata una risposta immunitaria anti-CSPG4 e, nel confronto con un gruppo storico, un incremento della sopravvivenza mediana da 202 a 483,5 giorni.

I dati preclinici forniscono inoltre una prima evidenza di attività contro l'osteosarcoma umano. Nei modelli murini di osteosarcoma umano (xenograft), il trasferimento di cellule T CD8+ generate mediante vaccinazione HuDo-CSPG4 ha rallentato la crescita tumorale e, nei modelli analizzati, è stato associato all'assenza di metastasi polmonari, rispetto ai controlli. Sono state inoltre osservate evidenze di attività della componente anticorpale.

Particolarmente rilevante per la successiva traslazione è il dato ottenuto in un sistema umano ex vivo: cellule dendritiche umane trasfettate con il costrutto HuDo-CSPG4 hanno mostrato una maggiore capacità di attivare cellule T autologhe verso l'uccisione di cellule di osteosarcoma umano CSPG4-positive rispetto ai controlli.

STRATEGIA DI SVILUPPO

L'obiettivo della futura società è trasformare questa evidenza accademica in un prodotto immunoterapeutico sviluppabile e commercializzabile, attraverso un programma di sviluppo progressivo.

Il primo obiettivo industriale sarà la valorizzazione della tecnologia nel settore oncologico veterinario, dove la presenza di tumori spontanei, la maggiore incidenza di alcuni istotipi e la possibilità di condurre studi clinici in tempi più brevi possono consentire di generare rapidamente dati clinici e proof-of-concept.

Il primo programma potrà concentrarsi su tumori ad alto unmet medical need e con forte razionale biologico per il target CSPG4, in particolare:

- osteosarcoma canino, come principale programma di oncologia comparativa;
- melanoma orale canino, dove esiste già una consistente esperienza clinica con HuDo-CSPG4;
- successivamente, altri tumori CSPG4-positivi.

Il programma umano rappresenterà il secondo principale asse di sviluppo, inizialmente focalizzato sui tumori nei quali il razionale biologico e i dati preclinici disponibili risultano più solidi, con particolare attenzione a osteosarcoma e melanoma CSPG4-positivi.

La strategia non consiste quindi semplicemente nel trasferire un vaccino veterinario alla medicina umana, ma nell' utilizzare la medicina veterinaria come primo ambiente clinico di validazione di una piattaforma immunoterapeutica cross-specie, riducendo progressivamente il rischio tecnico e traslazionale prima dell'ingresso nello sviluppo umano.

VISIONE

La visione della società è sviluppare una nuova generazione di immunoterapie attive capaci di trasformare un antigene tumorale scarsamente immunogenico, come CSPG4, in un bersaglio efficace della risposta immunitaria, per contrastare la progressione di tumori aggressivi e ancora oggi difficilmente trattabili con le sole terapie convenzionali.

Il primo prodotto rappresenterebbe quindi il punto di ingresso di una piattaforma anti-CSPG4, con un percorso di sviluppo iniziale in oncologia veterinaria e successiva espansione nell'oncologia umana.

L'ambizione industriale è costruire una società biotech con un primo asset caratterizzato da forte validazione scientifica, proof-of-concept clinica veterinaria e chiaro potenziale traslazionale, e utilizzare tale asset come base per sviluppare una pipeline più ampia di immunoterapie oncologiche.