

ALLEGATO B

P.O.R FSE 2007-2013 OBIETTIVO COMPETITIVITÀ REGIONALE E OCCUPAZIONE

Asse IV Capitale umano

Linee di Attività I.1.1

BANDO BORSE DI RICERCA,, DI DURATA BIENNALE, A FAVORE DI DOTTORI DI RICERCA/RICERCATORI.

PRIMA FASE: MANIFESTAZIONE DI INTERESSE DA PARTE DI IMPRESE CON SEDE LEGALE E/O OPERATIVA NEL TERRITORIO REGIONALE

SCHEDA TECNICA RELATIVA ALLA MANIFESTAZIONE DI INTERESSE DA PARTE DI IMPRESE CON SEDE LEGALE E/O OPERATIVA NEL TERRITORIO REGIONALE

La scheda tecnica non può essere modificata, se non in termini di descrizione delle attività e degli obiettivi da perseguire.

*Anche nel caso di rete di imprese, dovrà essere redatta un'unica **scheda tecnica**, sottoscritta dai rappresentanti legali di ciascuna impresa partner, nonché dall'impresa con funzioni di capofila.*

DESCRIZIONE GENERALE DELLA SCHEDA TECNICA

Ambito di riferimento (art 6, punto 7.3 del Bando)	B. Biotecnologie e scienze della vita
Titolo della scheda tecnica	Sintesi di nuovi potenziali chemioterapici

B.1 Situazione attuale

(Illustrare le attività caratterizzanti l'impresa/e. Nel caso di rete di imprese dovranno essere illustrate le attività caratterizzanti ciascuna impresa appartenente alla rete – Massimo 5.000 caratteri)

KemoTech Srl è una società costituita nel giugno 2006 che opera con una forte connotazione tecnico-scientifica innovativa attraverso la realizzazione di nuove iniziative di ricerca e sviluppo e di produzione nei settori della sintesi chimica e nello sviluppo di nuovi composti e di nuovi formulati, con particolare riferimento ad applicazioni in biologia, biomedicina, veterinaria, biochimica, chimica, nanotecnologie, drug delivery, scienza dei materiali, biotensioattivi, biocarburanti, scienza dei sistemi dispersi, scienze ambientali.

La Società ha sede legale e operativa presso la sede del Parco Scientifico e Tecnologico di Pula (CA), dove dispone di un laboratorio opportunamente attrezzato per lo svolgimento delle proprie attività di Ricerca e Sviluppo.

Le competenze tecnico-scientifiche dei soci fondatori di KemoTech Srl sono maturate in anni di esperienza sia in ambito universitario (la società è sostanzialmente uno spin-off del Politecnico di Milano e del Consiglio Nazionale delle Ricerche), sia in aziende produttive con una forte componente innovativa, relativamente ai settori sopra indicati, con particolare riferimento alla sintesi chimica, alla scienza dei materiali, alle nanotecnologie e ai sistemi dispersi (ad es. schiume, dispersioni di ossidi e polimeri, emulsioni), all'applicazione di tali sistemi in differenti campi applicativi (nuovi materiali, farmaceutica, cosmesi, trattamenti e modificazioni di superfici).

I risultati raggiunti nei settori sopra indicati hanno complessivamente consentito ai soci fondatori:

a. di depositare oltre 20 brevetti nazionali, estesi successivamente all'estero (USA, Canada, Giappone,

Europa);

b. di ottenere concessione di diciassette brevetti nazionali e di almeno trenta brevetti internazionali;

c. di pubblicare quasi 200 lavori scientifici su riviste internazionali.

Relativamente alle capacità progettuali e manageriali del team di KemoTech Srl, è inoltre da considerare che tutti i soci fondatori, attivamente impegnati nelle attività di gestione e di coordinamento delle attività tecnico-scientifiche e amministrative della Società, sono stati promotori e responsabili di più progetti di Ricerca sia finanziati da Enti pubblici che da privati, sia a livello nazionale che internazionale, nell'ambito dei rispettivi ruoli rivestiti nelle strutture di provenienza (Istituti CNR e Aziende private con un'elevata connotazione di innovazione tecnico-scientifica).

Per quanto concerne il Personale, KemoTech Srl occupa attualmente tre ricercatori (dottorato di ricerca in Scienze Chimiche e in Scienze Farmaceutiche) e un dipendente con mansioni amministrative.

Le attività di ricerca di KemoTech Srl si sviluppano nell'ambito di strette collaborazioni con diversi soggetti privati di ricerca e dipartimenti universitari italiani e stranieri (ad es. Politecnico di Milano, Università di Sassari, Università di Cagliari, Fondazione dell'Istituto dei Tumori di Milano, Università di Aberdeen UK, ETH Zurigo), oltre che con istituti CNR, in particolare con l'Istituto CNR di Chimica del Riconoscimento Molecolare di Milano e con la sezione di Cagliari dell'Istituto CNR di Farmacologia Traslazionale (ex Sezione dell'Istituto di Tecnologie Biomediche).

Pur essendo società di recente costituzione, KemoTech Srl ha già avuto modo di sviluppare numerosi progetti di ricerca finanziati con fondi UE e/o da enti pubblici nazionali (MIUR, Regione Sardegna...), oltre che sulla base di commesse private (si veda il punto B.4).

Per quanto concerne la proprietà industriale ed intellettuale, KemoTech ha acquisito in licenza una domanda di brevetto nazionale nella forma di PCT (WO2006/087752) dal Politecnico di Milano inerente la sintesi di nuovi biotensioattivi cationici con proprietà transfettanti. La Società ha gestito le fasi di prosecution della suddetta domanda di brevetto in Europa, USA, Canada e Giappone, fino al recente ottenimento dei brevetti Americano (US Patent 7999101) ed Europeo (EP1846378).

Nel corso del 2009 KemoTech ha inoltre depositato una domanda di brevetto nazionale relativa ad una nuova classe di derivati di sintesi delle tubulisine e a corrispondenti coniugati tubulicina-linker-anticorpo (ITMI2009A001296; data di deposito 22/07/2009; Titolo: Composti Farmaceutici; Inventori: Zanda M., Sani M., Lazzari P.). Detta domanda di brevetto è stata estesa all'estero (USA: US2011/0200581; Europa: EP2292639; Giappone: JP2011/037846; Canada: CA2710693). In base alle positive risposte degli esaminatori, i corrispondenti brevetti Europeo e USA dovrebbero essere concessi nel corso dei prossimi mesi, mentre il brevetto italiano è già stato concesso nel corso del 2012 (Data di concessione: 20/07/2012).

B.2. Illustrazione della scheda tecnica

(Analisi e proposta delle nuove attività da realizzare rispetto agli obiettivi da perseguire. Illustrazione delle criticità attuali – Massimo 5.000 caratteri)

Nel corso degli ultimi dieci anni è stata individuata una nuova classe di composti ad elevata citotossicità denominati tubulisine. Detti composti sono stati inizialmente ottenuti attraverso un processo biotecnologico basato sulla fermentazione da brodi di coltura di opportuni ceppi di mixobatteri. I composti naturali di riferimento (tubulisine naturali) si sono dimostrati di notevole interesse nel settore oncologico, mostrando elevata citotossicità su diverse linee cellulari tumorali, con valori di IC50 (i) significativamente inferiori a quelli di taxani (ad es. paclitaxel) e (ii) analoghi, o inferiori, a quelli degli alcaloidi della vinca. E' tuttavia da rilevare come i processi biotecnologici attraverso i quali è possibile ottenere le tubulisine naturali presentino sostanziali limiti, quali ad esempio bassa riproducibilità, rese significativamente basse, quantitativi di prodotti finali estremamente limitati anche a seguito di stadi di concentrazione.

KemoTech intende quindi superare i limiti sopra citati relativi al processo biotecnologico per l'ottenimento delle tubulisine, definendo nuove strategie di sintesi chimica in toto che, a partire da materie prime facilmente reperibili in commercio, possano consentire l'ottenimento di analoghi delle tubulisine naturali, attraverso processi facilmente scalabili e caratterizzati da rese compatibili con processi trasferibili successivamente su scala industriale.

Nel corso degli ultimi anni KemoTech ha già individuato un nuovo processo di sintesi totale attraverso il quale poter ottenere analoghi delle tubulisine naturali; si ritiene tuttavia di poter sviluppare ulteriormente il processo individuato al fine di: migliorare le rese del processo; individuare stadi alternativi, soprattutto rispetto a quelli che risultano di difficile realizzazione nell'ambito dell'attuale processo; ampliare lo spettro di composti finora sintetizzati nei laboratori KemoTech. Attraverso la realizzazione delle attività di ricerca, KemoTech Srl intende individuare in particolare nuovi potenziali chemioterapici in grado di agire anche verso tumori che si sono mostrati resistenti ai trattamenti con i chemioterapici convenzionali.

Al fine del raggiungimento degli obiettivi sopra indicati, attraverso il presente bando per l'assegnazione di Borse di ricerca, KemoTech intende ampliare le proprie ricerche potendosi avvalere delle competenze di un Dottore di Ricerca/Ricercatore esperto in sintesi chimica, con particolare riferimento alla medicinal chemistry. Detta figura professionale avrà la possibilità di interagire con la struttura KemoTech attraverso il seguente percorso formativo:

a) Inserimento nel team di KemoTech: attraverso la partecipazione ai meeting interni, usualmente

organizzati in ambito aziendale relativamente alla gestione dei differenti progetti e commesse in corso di realizzazione, il borsista potrà da subito integrarsi con il team di KemoTech acquisendo direttamente informazioni relativamente a: (i) specifiche tematiche tecniche in cui sarà coinvolto, (ii) altre ricerche in corso presso l'azienda, (iii) modalità di interazione sia all'interno della struttura organizzativa che verso l'esterno.

b) Approfondimento delle tematiche del progetto attraverso la consultazione di letteratura scientifica e brevetti di riferimento: il borsista avrà da subito la possibilità di recuperare all'interno dell'azienda informazioni di alto livello scientifico per la realizzazione delle previste attività di ricerca. Tuttavia si prevede di coinvolgere il borsista nelle necessarie attività aziendali di approfondimento delle tematiche di ricerca attraverso la consultazione di banche dati, riviste scientifiche di riferimento e brevetti internazionali.

c) Acquisizione di nuove competenze nell'ambito della sintesi chimica, con particolare riferimento alla Medicinal Chemistry: attraverso l'affiancamento a personale qualificato coinvolto da tempo nella ideazione e nella realizzazione di nuovi processi di sintesi e di purificazione di nuove entità chimiche con potenziali implicazioni farmacologiche, il borsista potrà avviare la propria attività di Ricerca e Sviluppo (R&D) presso KemoTech acquisendo nuove competenze nel settore della Medicinal Chemistry.

d) Acquisizione di competenze relativamente ai saggi in vitro e in vivo per la valutazione delle potenziali proprietà terapeutiche dei composti che saranno sintetizzati.

e) Approfondimenti in termini di protezione industriale dei risultati della Ricerca: attraverso la partecipazione a meeting interni oltre che con il consulente brevettuale di Kemotech, il borsista avrà la possibilità di acquisire competenze nell'ambito della gestione e valorizzazione della proprietà intellettuale ed industriale.

B.3 Innovazione e prospettive di mercato

(Illustrazione dei livelli di innovatività individuati rispetto alle nuove attività da realizzare anche in termini di acquisizione di livelli più competitivi e di inserimento nel mercato - – Massimo 5.000 caratteri)

La ricerca di base e la ricerca clinica svolte negli ultimi decenni hanno fornito numerosi importanti contributi allo sviluppo della chemioterapia antitumorale. I farmaci antitumorali attualmente utilizzati in clinica per la terapia delle neoplasie sono circa una trentina. Tuttavia, per molti tumori, la terapia medica è tuttora di limitata efficacia. Il fallimento dei trattamenti chemioterapici è principalmente dovuto a: tossicità generalizzata dovuta alla mancanza di specificità d'azione; manifestazione di fenomeni di resistenza, innata o acquisita, responsabili della ridotta sensibilità dei tumori all'azione degli agenti chemioterapici; variabilità intra-paziente della risposta al trattamento, quest'ultima limitata dalle dosi massime tollerate dall'ospite e da specifiche interazioni tumore-ospite che sono uniche per ogni paziente e per ogni tipo di tumore.

I tumori possono essere intrinsecamente resistenti alla terapia già prima dell'inizio del trattamento o acquisire refrattarietà ai chemioterapici durante il trattamento, manifestando un fenotipo resistente attraverso la messa in opera di meccanismi difensivi, quali aumentato efflusso o ridotto ingresso del farmaco, alterato metabolismo dello stesso o incremento nei livelli di produzione o modificazione del substrato del farmaco (bersaglio terapeutico). A tutt'oggi si ritiene che la resistenza ai farmaci, intrinseca o acquisita, sia la causa del fallimento dei trattamenti terapeutici in più del 90 % dei pazienti con tumore metastatico e che micrometastasi resistenti al trattamento siano responsabili della ridotta efficacia della chemioterapia adiuvante.

La resistenza acquisita durante il corso del trattamento con un farmaco antitumorale da parte di una neoplasia, inizialmente rispondente al trattamento, costituisce un fenomeno di notevole importanza pratica.

La prevenzione o la riduzione degli effetti collaterali dovuti all'inefficacia dei trattamenti e la possibilità di aggirare specifici meccanismi di resistenza innata o acquisita rappresentano due aspetti chiave per l'identificazione e lo sviluppo di nuovi principi attivi atti a ottenere interventi terapeutici più efficaci che si riflettano, di conseguenza, nel miglioramento della qualità di vita del paziente.

Tra i vari trattamenti chemioterapici vi sono quelli atti ad interferire con la meccanica della divisione cellulare. Gli alcaloidi della vinca (vincristina e vinblastina) si legano alla tubulina e impediscono l'assemblaggio dei microtubuli a differenza dei taxani che si legano alla subunità beta della tubulina nei polimeri e stabilizzano i microtubuli contro la depolimerizzazione. Quindi è possibile utilizzare due strategie opposte per distruggere il fuso mitotico.

Recentemente è stata individuata una nuova classe di composti ad elevata citotossicità in grado di agire con meccanismo analogo a quello degli alcaloidi della vinca, le tubulisine. Questi composti hanno una struttura tetrapeptidica e sono prodotti in piccole quantità da due differenti specie di mixobatteri. Per superare i limiti del processo biotecnologico (bassa riproducibilità, concentrazioni estremamente basse anche a seguito di stadi di concentrazione), sono state ipotizzate alcune strategie sintetiche per l'ottenimento delle tubulisine. Tuttavia ad oggi non è stato ancora individuato un processo sintetico in grado di generare detti composti. Recentemente due o tre gruppi di ricerca al mondo sono riusciti a sintetizzare analoghi delle tubulisine che, solo in alcuni casi hanno mostrato citotossicità paragonabile agli omologhi naturali. Tra i gruppi di ricerca sopracitati solo quello di KemoTech è riuscito ad individuare recentemente un processo di sintesi in toto basato su un numero di stadi contenuti con reazioni facilmente riproducibili. Ai fini dello scale-up del processo sempre su scala di laboratorio e, in prospettiva, del trasferimento dello stesso su scala industriale, risulta tuttavia necessario apportare ulteriori modifiche e miglioramenti. In base agli obiettivi del presente progetto e alle criticità del settore di riferimento sopra riportate, appare quindi evidente la rilevanza dei risultati attesi nel settore di riferimento oltre che nella competitività e nello sviluppo del

soggetto proponente.

Rispetto alle esigenze del settore di riferimento, il presente progetto contribuirà all'individuazione di soluzioni innovative sia per quanto concerne gli aspetti della medicinal chemistry, sia relativamente a quelli correlati alla chemioterapia. Gli elementi di innovazione riguardano in particolare: nuovi processi di sintesi in toto; nuovi composti con elevata citotossicità; nuove strategie farmacologiche per il trattamento dei tumori, con particolare riferimento a tumori intrinsecamente resistenti o con resistenza acquisita ai chemioterapici convenzionali.

B.4 Esperienza già acquisita

(Indicazione delle esperienze già maturate in termini di ricerca e sviluppo – Massimo 5.000 caratteri)

Nel corso del 2006 la Società ha inoltre presentato un progetto di innovazione aziendale comprendente anche la realizzazione di un progetto di ricerca inerente la sintesi di nuovi biotensioattivi nell'ambito del bando RAS della progettazione Integrata. Nel dicembre 2006, la proposta formulata da KemoTech Srl è stata inserita all'interno del Progetto Integrato Regionale sulle Biotecnologie, approvato dalla Giunta Regionale con Delibera n.30/40 del 02/08/2007, con il punteggio di 70,5 (secondo punteggio nel settore Industria).

I progetti di ricerca industriale e sviluppo KemoTech finanziati da enti pubblici realizzati nel corso degli ultimi anni e/o in corso di svolgimento presso le strutture della Società sono di seguito riassunti:

- Progetto "FLUORO.CAN.: Nuovi cannabinoidi di sintesi contenenti gruppi funzionali fluorurati"; Budget 160.000 Euro; Ente finanziatore Sardegna Ricerche; Bando "SVILUPPO DI NUOVE IMPRESE INNOVATIVE OPERANTI NEL SETTORE DELLE TECNOLOGIE APPLICATE ALLA BIOMEDICINA"; Periodo di attività 14/12/2007-30/04/2009.

- Progetto "ADAMANT" (Antibody Derivatives As Molecular Agents for Neoplastic Targeting) presentato da KemoTech Srl congiuntamente ad altri soggetti pubblici e privati europei nell'ambito del 7° Programma Quadro Comunitario HEALTH-2007; Budget approvato per KemoTech srl: 207.000 Euro; Periodo di attività: 01/03/2008-28/02/2011.

- Progetto "Idro.Bio.Diesel: sviluppo di sistemi stabili acqua/biodiesel per autotrazione"; Budget 110.000 Euro; Ente finanziatore Sardegna Ricerche; Bando "Centro di Competenza sulle fonti di energia rinnovabile"; Periodo di attività: 30/11/2007-20/12/2008.

- Progetto "Spin-off"; Budget 110.000 Euro; Ente finanziatore Sardegna Ricerche; Bando "Creazione di spin-off dalla ricerca"; Periodo di attività: 12/02/2008-20/12/2008.

- Progetto "Nuovi bio-tensioattivi lipidici cationici per la trasfezione"; Budget: 190.000 Euro; Ente finanziatore Regione Sardegna; Bando 2007 "Pacchetti Integrati di Agevolazione Industria, Servizi, Artigianato"; Periodo di attività: 09/07/2008-08/07/2010.

- Progetto "TUBU.FLUO.: Nuovi inibitori delle tubuline funzionalizzati con gruppi fluorurati"; Budget: 150.000 Euro; Ente finanziatore Sardegna Ricerche; Bando PROGETTO ICT SIAI101, CREAZIONE DI UN POLO DI ECCELLENZA DELLE TECNOLOGIE BIO-INFORMATICHE APPLICATE ALLA MEDICINA PERSONALIZZATA, PROGRAMMA DI RICERCA E SVILUPPO, RICERCA E TECNOLOGIE APPLICATE ALLA MEDICINA; Periodo di attività: 07/02/2011-26/04/2012.

- Progetto "CON.TUB.: Nuovi coniugati peptidici ultrapotenti per la chemioterapia selettiva del cancro"; Budget: 165.000 Euro; Ente finanziatore Regione Sardegna; Bando 2008 "Contratto di Investimento Industria, Artigianato e Servizi"; in corso di realizzazione (fine attività: 15/04/2013).

- Progetto "TSP.MIMIC.: Nuovi inibitori dell'FGF-2 mimici della trombospodina-1 per la chemioterapia selettiva del cancro"; Budget: 140.000 Euro; Ente finanziatore Regione Sardegna; Bando 2008 "Pacchetti Integrati di Agevolazione Industria, Servizi, Artigianato"; in corso di realizzazione (fine attività: 15/06/2013).

- Progetto "DOL.IMMU.CHEM.: Nuove entità chimiche per la terapia del DOLOre, per il trattamento di patologie del sistema IMMUnitario o per la CHEMIoterapia; Soggetto Finanziato A.T.I. Pharma.Res. (KemoTech, PharmaNess, CNR-IFT); Budget di competenza KemoTech: 200.000 Euro; Ente finanziatore Regione Sardegna; Bando 2011 L.R.37, ART.4; in corso di realizzazione (fine attività: 15/01/2014).

- Progetto "IPO.TUM.: Sviluppo di nuove strategie farmacologiche basate sull'impiego di composti citotossici funzionalizzati con opportuni nuclei in grado di riconoscere l'ipossia tumorale"; Soggetto Finanziato A.T.I. Kappa.Farma. (KemoTech, Dipartimento di Chimica e Farmacia dell'Università di Sassari); Budget di competenza KemoTech: 134.500 Euro; Ente finanziatore Regione Sardegna; BANDO 2012 POR FESR 2007/2013 ASSE VI COMPETITIVITA' OBIETTIVI OPERATIVI 6.2.2 E 6.2.3, Interventi per favorire l'innovazione del sistema delle imprese attraverso l'acquisizione di capacità e conoscenza; in corso di realizzazione (fine attività: 22/10/2014).

E' inoltre da rilevare che:

- Dal 2007 al 2011 KemoTech Srl è stata coinvolta nella realizzazione di attività di ricerca e sviluppo commissionate da un'azienda tedesca e mirate alla sintesi di nuovi potenziali antitumorali a struttura peptidica.

- Dal 2011 ad oggi la Società è impegnata insieme ad una Big-Pharma Americana nello sviluppo congiunto di coniugati tubulisine-anticorpi per la target terapia di tumori.

- Ulteriori commesse private sono state acquisite da KemoTech Srl relativamente alla sintesi di peptidi funzionalizzati e di lipidi cationici opportunamente modificati.

FIRMA del Rappresentante/i legale/iⁱ

Luogo e data: Gandino (BG), 04/01/2013

ⁱ La Scheda tecnica deve essere firmata e data dal rappresentante legale per le imprese singole, dal soggetto capofila e dai rappresentanti legali dei soggetti partner nel caso di Rete.