

AGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI BETA-ADRENERGICI DI TIPO 3 (BAR3) E LORO UTILIZZO



INVENTORI: Maria Svelto
Giuseppe Procino
Monica Carmosino
Massimo Dal Monte
Paola Bagnoli

CONTITOLARI: UNIV DEGLI STUDI DI BARI, UNIVERSITA' DEGLI
STUDI DELLA BASILICATA

STATUS PATENT: CONCESSO

N° PRIORITÀ: MI2014A0001676

DATA DI DEPOSITO: 26/09/2014

ESTENSIONE: EP3197449B, US10149837

L'invenzione

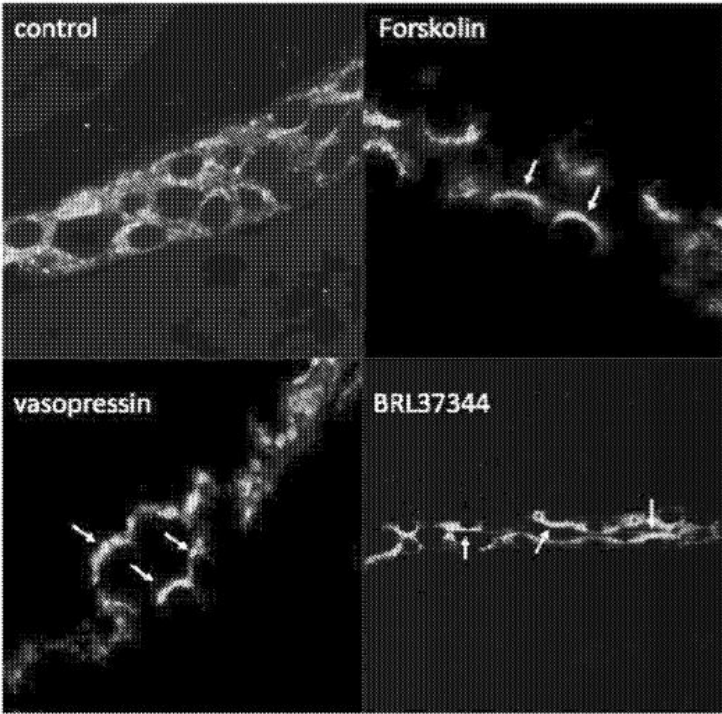


L'invenzione consiste in un metodo per attivare una risposta intracellulare mediata da AMP ciclico (cAMP) in **cellule renali attivando il recettore adrenergico di sottotipo beta-3 (BAR3)**.

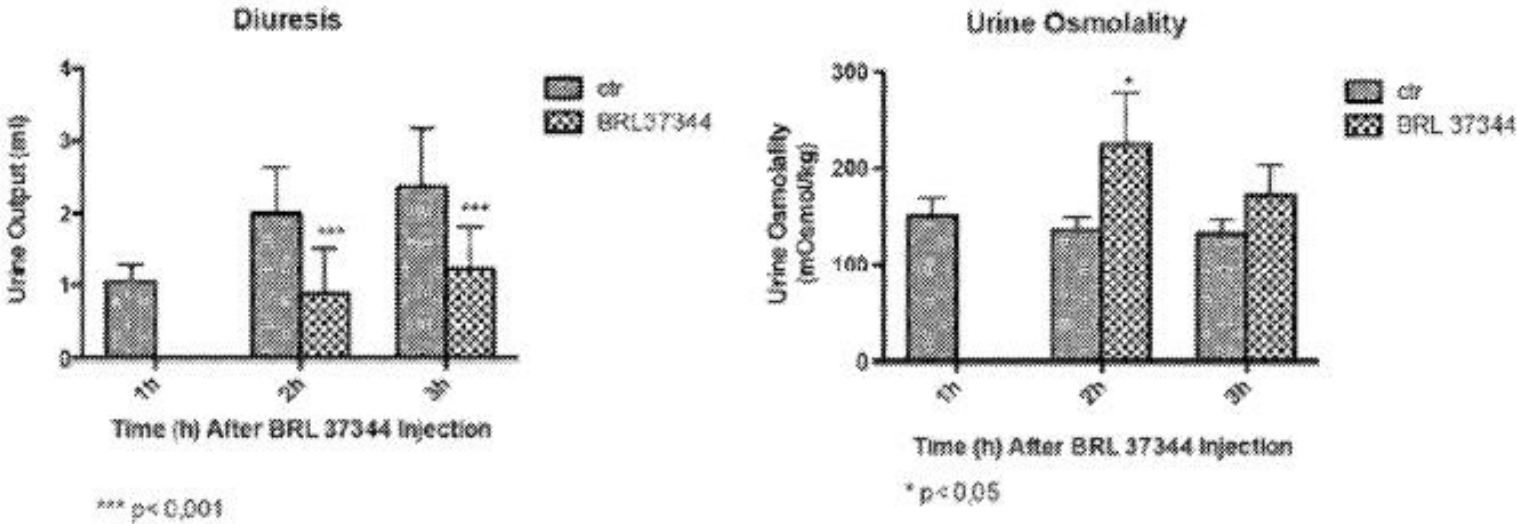
Gli studi hanno evidenziato la presenza del BAR3 in cellule tubulari renali che si credevano prive di tale recettore. In particolare, essendo tali recettori BAR3 espressi in cellule di dotto collettore e di branca spessa ascendente renale, ed essendo la cascata di segnale intracellulare da essi mediata dal cAMP, è possibile attivare tale via di trasduzione anche in cellule in cui questa è bloccata a causa di mutazioni di recettori accoppiati alla medesima via di trasduzione. Un caso esemplificativo è quello delle mutazioni del recettore tipo 2 per l'ormone antidiuretico vasopressina (AVPR2). Tali mutazioni sono responsabili di una patologia rara ed orfana nota come **diabete insipido nefrogenico X-linked**. Essendo i recettori BAR3 e AVPR2 espressi nelle stesse cellule renali ed accoppiati alla stessa via di trasduzione che produce la stessa risposta biologica, in caso di mutazione inattivante di AVPR2, la stimolazione di BAR3 può cortocircuitare il difetto.

Lo sfruttamento degli agonisti selettivi di BAR3 (come BRL37344) e lo sviluppo di nuove formulazioni farmacologiche da parte di aziende farmaceutiche potrebbe portare in tempi brevi ad un efficace trattamento terapeutico di tale patologia.

Disegni e Immagini

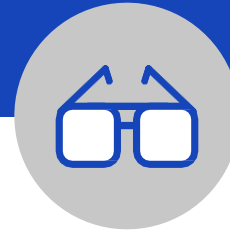


In renal tissue of mice, AQP2 is located in intracellular vesicles in control conditions (ctr). The treatment with forskolin of slices of tissue raises the levels of cAMP and makes the AQP2 exocitated on the apical membrane (see white arrows). Vasopressin, the physiological ligand of AVPR2, translocates AQP2 on the apical membrane of the tubular cells. The selective agonist of BAR3 receptors of mice (BRL37344) determines an effect comparable to that of vasopressin.



The effect of the injection of BRL37344 on diuresis and urine osmolality in conditional knockout mice for AVPR2, affected by X-linked nephrogenic diabetes insipidus

Applicabilità Industriale



Scopo della presente invenzione è di fornire un nuovo **approccio terapeutico al Diabete Insipido Nefrogenico (NDI)** fornendo la possibilità di ripristinare normali livelli di AQP2 sulla membrana luminale delle cellule principali di dotto collettore renale mediante la somministrazione ai pazienti **nuovi agonisti dei recettori BAR3**.

Una volta espressa sulla membrana plasmatica, l'AQP2 determinerà il riassorbimento di acqua correggendo la poliuria che affligge i pazienti affetti da NDI. Inoltre la presenza di BAR3 nel TAL lascia supporre che la sua stimolazione incrementerebbe il riassorbimento di soluti incrementando l'osmolarità della midollare renale che è la forza traente per il riassorbimento d'acqua.

Un approccio terapeutico di questo tipo è completamente nuovo in quanto mira direttamente a correggere il difetto nel traffico della proteina AQP2 che è alla base del fenotipo patologico. La terapia farmacologica corrente per l'NDI non ha come obiettivo il ripristino dell'espressione di membrana dell'AQP2 ma l'incremento del riassorbimento idrico nel tubulo prossimale. Un altro vantaggio dell'approccio terapeutico basato sulla stimolazione dei BAR3 sta nel fatto di stimolare un recettore normalmente presente sulla superficie delle stesse cellule che esprimono il AVPR2. Data la limitata distribuzione dei BAR3 nell'organismo sarebbero prevedibili modesti effetti sistemici a seguito di un trattamento farmacologico.

Possibili Evoluzioni



Gli agonisti BAR3, BRL37344 e molecole derivanti da futuri sviluppi, sembrerebbero i migliori candidati in grado di raggiungere due obiettivi:

- 1) determinare la remissione del fenotipo X-NDI e
- 2) mostrare effetti collaterali blandi e transitori.

Le evidenze *ex vivo* ed *in vivo* indicano chiaramente che BRL37344 è in grado di aumentare i livelli apicali di AQP2 con un effetto paragonabile a quello prodotto dalla vasopressina.

Gli inventori sono interessati a future collaborazioni per incrementare la maturità tecnologica dell'invenzione, considerando la concessione in licenza o l'eventuale trasferimento della tecnologia brevettata per lo sviluppo da parte di aziende farmaceutiche interessate.

Per maggiori informazioni:



Ufficio di Trasferimento Tecnologico dell'Università di Pisa

Sede: Lungarno Pacinotti 43/44, Pisa (PI) 56126

Sito web: www.unipi.it/index.php/trasferimento

E-mail: valorizzazioneicerca@unipi.it

Per maggiori informazioni:



Ufficio Regionale di Trasferimento Tecnologico

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

E-mail: urtt@regione.toscana.it

