

COMPOSTI A STRUTTURA BENZO[A]CARBAZOLICA E LORO USI



INVENTORI: Armando Rossello
Elisa Nuti
Elisabetta Orlandini
Susanna Nencetti
Claudia Martini
Barbara Costa
Chiara Giacomelli
Simona Daniele

STATUS PATENT: CONCESSO

N° PRIORITÀ: 102017000100116

DATA DI DEPOSITO: 07/09/2017

ESTENSIONI: EP3679044, US2020299306

L'invenzione

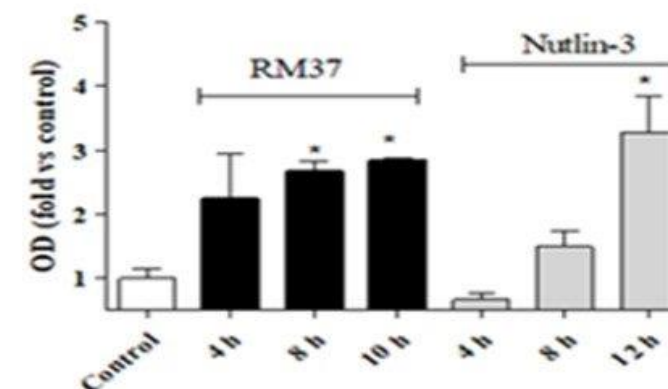
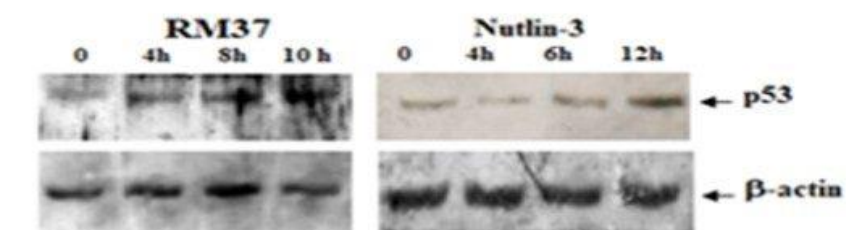
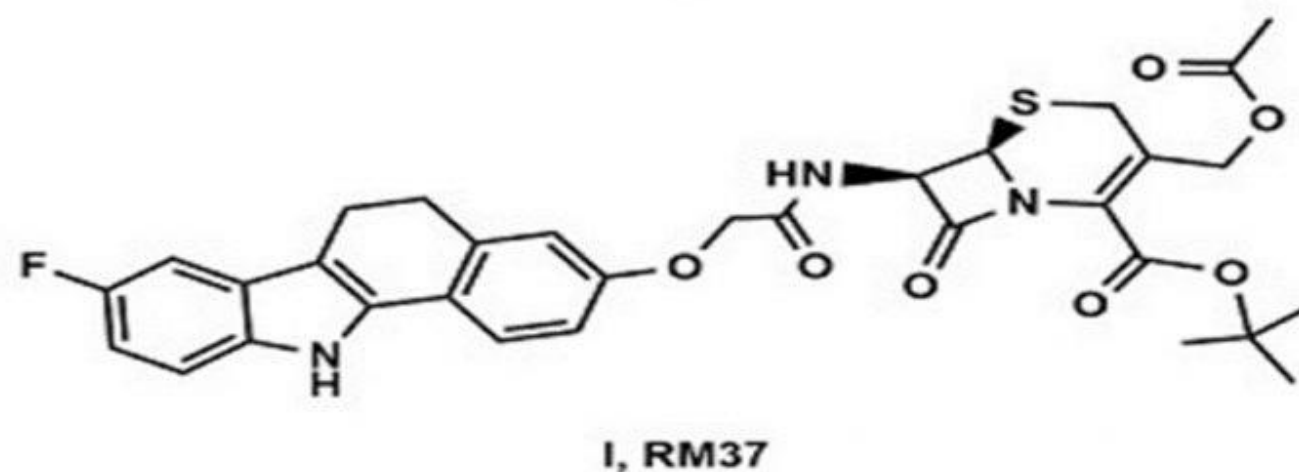
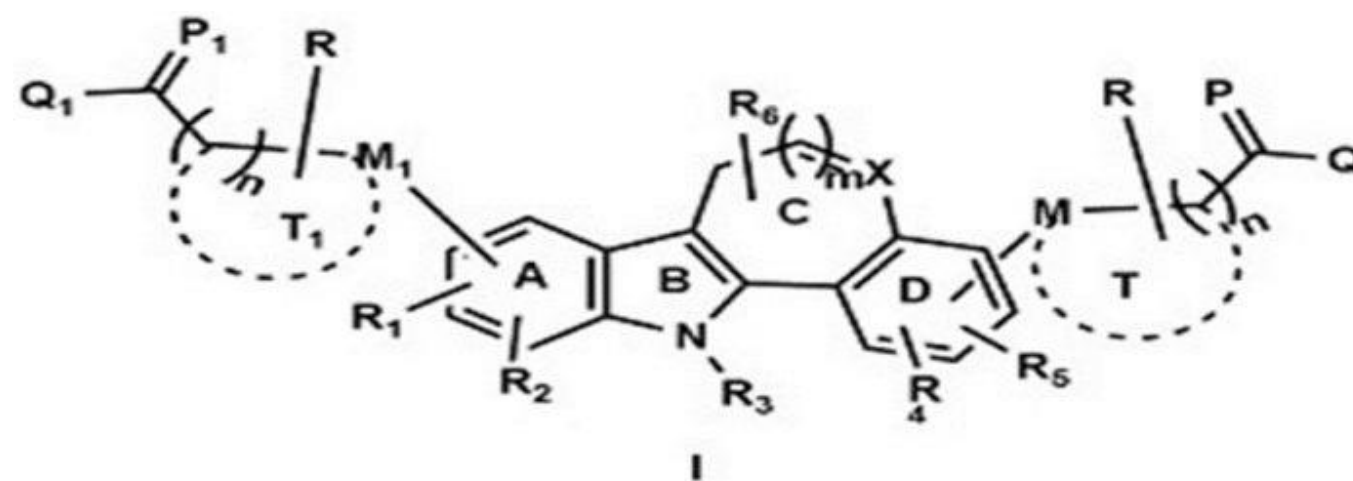


La presente invenzione concerne lo sviluppo di **nuovi derivati con azione modulatrice di apoptosi per inibizione del complesso MDM2/p53.**

L'inibizione di MDM2/p53 è uno dei target terapeutici in tumori, immunologia e malattie infettive in cui, per attivazione di p53, si possono indurre effetti oncogeni nelle cellule dell'ospite.

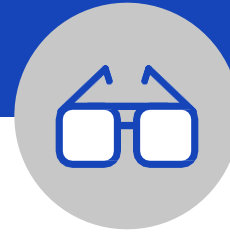
I composti brevettati possiedono proprietà modulatrici di apoptosi per inibizione del legame di MDM2 (o MDMX) con il fattore di trascrizione p53. L'inibizione della formazione di tale complesso induce un accumulo dei livelli intracellulari di p53, esplicando effetti positivi in tumori, processi infiammatori, malattie immunitarie ed in alcune patologie infettive (batteri, virus o protozoi). Le molecole, opportunamente sostituite, sono adatte sia per scopi terapeutici (ad.es chemioterapia), sia per uso diagnostico, solo se adeguatamente funzionalizzati. Un esempio rappresentativo del composto I (in figura) è il derivato RM37 che raggiunge efficacemente il target intracellulare MDM2 con alta affinità, presentando scarsa tossicità per le cellule normali dell'ospite.

Disegni e Immagini



RM37 induce la stabilizzazione di p53. L'incubazione di una linea cellulare di glioblastoma multiforme umano con RM37 ha portato ad un aumento dipendente dal tempo dei livelli proteici di p53 (8 e 10 ore), suggerendo che la stabilizzazione di p53 possa essere dovuta a una riduzione della degradazione mediata da MDM2. Nutlin-3 ha indotto un significativo accumulo di proteina p53 dopo 12 ore di trattamento.

Applicabilità Industriale



Composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo le molecole brevettate possono essere candidati efficaci da utilizzare in chemioterapia o come derivati marcati per la diagnosi di patologie con anomalie della funzione di p53 e sovra-espressione di MDM2/X. Tali composti possono trovare quindi applicazione in:

- oncologia;
- immunologia;
- ematologia;
- gastroenterologia;
- neurologia;
- malattie cardiopolmonari;
- trattamento di infezioni da parte di batteri, virus, protozoi (attività rivendicata in una nuova domanda di brevetto recentemente depositata)

VANTAGGI

- Potenza e selettività di azione verso il target di RM37 ($IC_{50} = 220$ nM, Nutlin-3 $IC_{50} = 290$ nM);
- Scarsa tossicità per le cellule normali dell'ospite;
- Mancanza di attività antibiotica;
- Buona biodisponibilità;
- Processi sintetici facilmente accessibili.

Possibili Evoluzioni



Le entità chimiche, totalmente innovative, hanno mostrato buone proprietà inibitorie del legame MDM2/p53 su linee cellulari tumorali (ad es. U343MG e T98G di glioblastoma). Il composto RM37 dimostra un chiaro effetto intracellulare: a) **inibisce il legame MDM2/p53**, b) il suo legame ad MDM2 attiva la funzione di **trans-attivazione genica di p53**, c) **stabilizza i livelli intracellulari di p53** in modo migliore rispetto a Nutlina-3 (farmaco di riferimento). L'effetto antitumorale di RM58 ed RM37 è paragonabile a quello di Nutlina-3 inducendo l'apoptosi delle cellule U343MG e T98G.

Gli studi in corso procedono verso l'ottimizzazione della struttura molecolare dei migliori candidati e sugli studi *in vitro* per valutarne l'efficacia, la potenza e la tossicità.

Gli inventori sono interessati a future collaborazioni per incrementare la maturità tecnologica dell'invenzione e ampliare l'offerta di farmaci innovativi, considerando la concessione in licenza o il trasferimento della tecnologia brevettata per lo sviluppo da parte di aziende 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: valorizzazionericerca@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

