

Uso di un peptide derivato dalla proteina umana NTIMP3 nella terapia della nefropatia diabetica.

KEYWORDS

- DIABETE
- INFIAMMAZIONE
- NEFROPATIA DIABETICA
- TERAPIA
- FARMACO BIOLOGICO
- PEPTIDE VETTORE
- PEPTIDE DI FUSIONE

AREA

- FARMACEUTICA

CONTATTI

TELEFONI
+39.06.49910888
+39.06.49910855

EMAIL
u_brevetti@uniroma1.it

Priorità

n. 102018000001663 del 23.01.2018.

Tipologia Deposito

Brevetto per invenzione.

Co-Titolarietà

Sapienza Università di Roma 10%, Università Tor Vergata 90%.

Inventori

Stefano Menini, Massimo Federici, Rossella Menghini, Viviana Casagrande.

Settore industriale & commerciale di riferimento

Mercato sanitario (utilizzatore) e farmaceutico (produttore) dei paesi industrializzati.

Stato di sviluppo

L'utilizzo del peptide di fusione come farmaco per la nefropatia diabetica è al momento in fase preclinica su modelli animali.

Disponibile

Cessione.

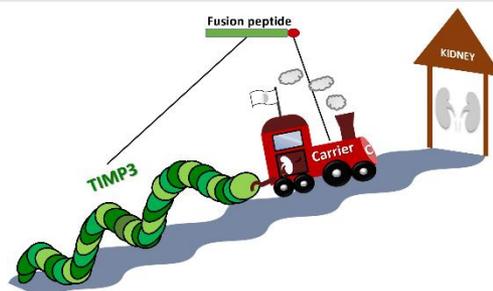


Fig. 1 Il peptide di fusione. L'invenzione consiste in un peptide di fusione tra un derivato della proteina umana TIMP3 e un peptide vettore altamente selettivo ed efficiente per il trasporto al rene.

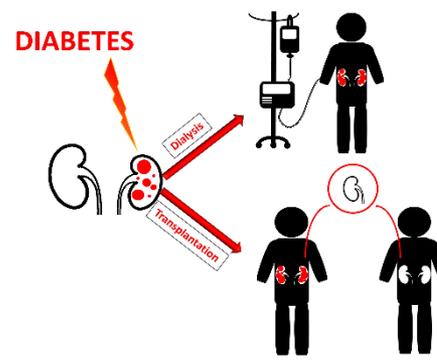


Fig. 2 Malattia renale diabetica. Il diabete è la causa principale di insufficienza renale cronica, una condizione progressiva che conduce all'insufficienza renale terminale. Quando i reni non sono più in grado di garantire le loro funzioni vitali, il paziente deve essere sottoposto a dialisi cronica o trapianto di rene.

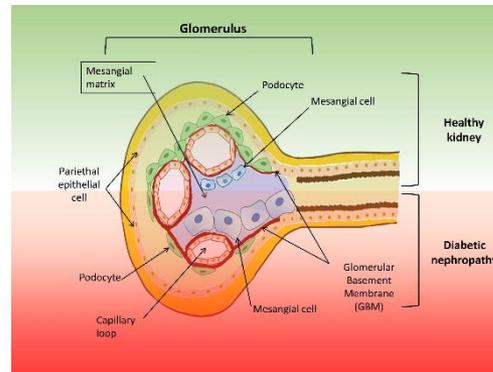


Fig. 3 Alterazioni morfologiche della nefropatia diabetica. Il glomerulo è una rete di capillari che funziona come unità di filtrazione del rene. La glomerulopatia diabetica è caratterizzata da espansione del mesangio, perdita di podociti, riduzione della superficie di filtrazione capillare glomerulare e del volume luminale, con conseguente declino della filtrazione glomerulare e della produzione di urina.

Abstract

L'invenzione consiste in un peptide di fusione tra un derivato della proteina umana TIMP3 (inibitore tissutale delle metalloproteasi-3) e l'estremità N-terminale di un peptide vettore altamente selettivo ed efficiente per il trasporto al rene.

Tale approccio consente di ripristinare un'elevata attività renale di TIMP3 in condizioni, come la nefropatia diabetica, in cui una sua riduzione è direttamente correlata alla patologia. Nel dettaglio, il peptide con attività farmacologica è composto dalla proteina TIMP3 umana mutata in modo tale da sostenere l'attività inibitoria di ADAM17, la cui attivazione è coinvolta nel danno renale associato al diabete, e sopprimere quella delle metalloproteasi.

Pubblicazioni

- ❖ Wischnjow A, Sarko D, Janzer M, Kaufman C, Beijer B, Brings S, Haberkorn U, Larbig G, Kübelbeck A, Mier W. Renal Targeting: Peptide-Based Drug Delivery to Proximal Tubule Cells. *Bioconjug Chem.* 2016;27:1050-7.
- ❖ Janzer M, Larbig G, Kübelbeck A, Wischnjow A, Haberkorn U, Mier W. Drug Conjugation Affects Pharmacokinetics and Specificity of Kidney-Targeted Peptide Carriers. *Bioconjug Chem.* 2016;27:2441-9.
- ❖ Fiorentino L, Cavallera M, Menini S, Marchetti V, Mavilio M, Fabrizi M, Conserva F, Casagrande V, Menghini R, Pontrelli P, Arisi I, D'Onofrio M, Lauro D, Khokha R, Accili D, Pugliese G, Gesualdo L, Lauro R, Federici M. Loss of TIMP3 underlies diabetic nephropathy via FoxO1/STAT1 interplay. *EMBO Mol Med.* 2013 Mar;5(3):441-55.



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

ASuRTT _ UFFICIO VALORIZZAZIONE E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO
SETTORE BREVETTI E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

➤ <http://uniroma1.it/ricerca/brevetti>

Uso di un peptide derivato dalla proteina umana NTIMP3 nella terapia della nefropatia diabetica.

Descrizione Tecnica

Un nuovo peptide derivato dalla proteina umana TIMP3 modificato in modo tale da raggiungere in modo selettivo ed efficiente il distretto renale (patent pending N. 102017000150761) ha mostrato, in modelli *in vivo* di nefropatia diabetica a lungo termine, effetti anti-infiammatori, anti-fibrotici e anti-ossidanti con azione indipendente dal controllo glicemico.

Questa osservazione indica che il farmaco biologico è in grado di esercitare il suo effetto preventivo e terapeutico direttamente, indipendentemente e in sinergia con gli effetti protettivi della terapia ipoglicemizzante, contribuendo ad un miglioramento significativo dell'efficacia della terapia finalizzata alla prevenzione e/o alla riduzione della progressione della nefropatia diabetica.

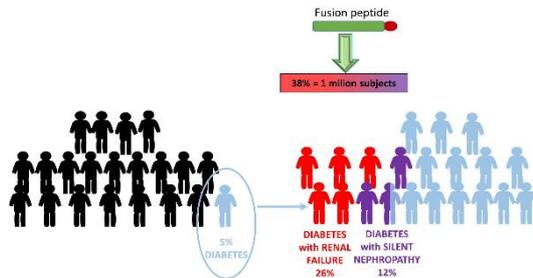


Fig. 4 Numero di soggetti eleggibili al trattamento con questa terapia in Italia. La nefropatia diabetica è tra le prime tre cause di malattia renale terminale del mondo occidentale. In Italia, la prevalenza del diabete è del 5% (azzurro) della popolazione generale (nero) e di questa frazione circa il 26% presenta segni di insufficienza renale (rosso). Considerando anche i pazienti diabetici con nefropatia silente (viola), il numero di soggetti eleggibili al trattamento si estende al 38% dei pazienti diabetici, che corrisponde a circa 1.000.000 di soggetti.

Tecnologia & Vantaggi

La Nefropatia si presenta nel 35% dei pazienti con diabete tipo 2 e ben il 44% dei pazienti sottoposti a dialisi sono diabetici. Non esiste al momento una terapia specifica per la nefropatia diabetica. I soggetti con nefropatia diabetica si avvalgono di terapie mirate al controllo metabolico e pressorio ma non assumono alcun farmaco "biologico", mirato ad un meccanismo molecolare specifico della patologia. Il delivery specifico di un farmaco, tra cui proteine e peptidi, al rene è un metodo attraente per aumentare l'efficacia del farmaco stesso, migliorando l'indice terapeutico e il profilo farmacocinetico. La veicolazione mirata di un inibitore ADAM17 permette quindi di ottenere una maggiore concentrazione di farmaco a livello renale, assicurando un'inibizione enzimatica ottimale in quest'organo e garantendo la miglior efficacia terapeutica. L'inibizione tessuto-specifica di ADAM17 evita inoltre che la proteasi venga inibita in altri distretti corporei, limitando possibili effetti avversi sistemici. Prevenire o comunque ritardare la complicanza renale e la dialisi avrebbe un impatto economico rilevante in termini di risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale.

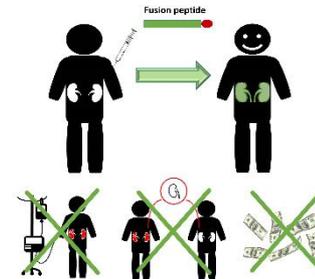


Fig. 5 Vantaggio terapeutico del trattamento con il peptide di fusione. La veicolazione mirata del peptide TIMP3 (verde) permette di ottenere una maggiore concentrazione di farmaco a livello renale, garantendo la miglior efficacia terapeutica. La diminuzione del ricorso alla dialisi e al trapianto di rene comporta, a lungo termine, un significativo risparmio per la spesa sanitaria.

Applicazioni

Questa invenzione ha una possibile applicazione industriale che consiste nello sviluppo di un farmaco per la prevenzione e il trattamento della nefropatia diabetica, che è tra le prime 3 cause di malattia renale terminale del mondo occidentale. In Italia la prevalenza del diabete è del 4,8% della popolazione generale e di questa frazione circa il 26% presenta segni di insufficienza renale.

Si stima quindi che circa 720.000 persone presentino i criteri clinici (nefropatia incipiente, stadio II) per utilizzare questo tipo di terapia. Tuttavia, se si considerano anche i pazienti diabetici con nefropatia silente (stadio I), il numero di soggetti eleggibili al trattamento si estende al 38% dei pazienti diabetici, che corrisponde a circa 1.000.000 di soggetti.

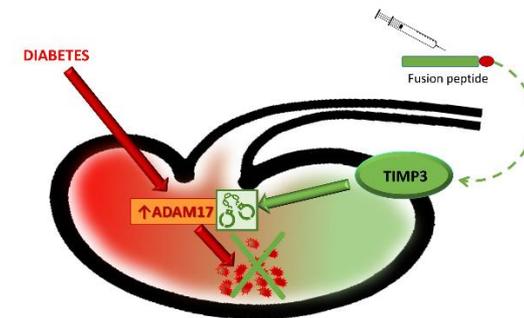


Fig. 6 Meccanismo di protezione del peptide di fusione. Il peptide con attività farmacologica è composto dalla proteina TIMP3 umana mutata in modo tale da sostenere l'attività inibitoria di ADAM17, la cui attivazione è coinvolta nel danno renale associato al diabete.

CONTATTI

TELEFONI
+39.06.49910888
+39.06.49910855

EMAIL
u_brevetti@uniroma1.it



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

ASuRTT _ UFFICIO VALORIZZAZIONE E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO
SETTORE BREVETTI E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

➤ <http://uniroma1.it/ricerca/brevetti>