

Derivati a struttura Tieno[2,3-B]Piridinica come inibitori di EPAC e loro uso in campo farmaceutico.

Priorità

n. EP 18305685.2 del 06.06.2018.

Tipologia Deposito

Brevetto per invenzione.

Co-Titolarità

Sapienza Università di Roma 22,50%, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) 38,75%, Université Paris Sud 11,25%, Université de Toulouse III, Paul Sabatier 27,5%.

Inventori

Antonio Coluccia, Marion Laudette, Jean-Paul Blondeau, Frank Lezoualc'h.

Settore industriale & commerciale di riferimento

Il brevetto è per il settore farmaceutico, questi composti sono una novità per il trattamento dell'insufficienza cardiaca.

Stato di sviluppo

Il brevetto è collocabile nel mercato. I composti riportati necessitano di ulteriori studi per la valutazione di biodisponibilità e sicurezza. TLR3-TLR4 Tecnologia convalidata in laboratorio.

Disponibile

Cessione, Ricerca, Sviluppo, Sperimentazione e Collaborazione.

KEYWORDS

- ❑ EXCHANGE PROTEINS DIRECTLY ACTIVATED BY cAMP (EPAC)
- ❑ cAMP
- ❑ MALATTIE CARDIACHE
- ❑ ATTIVITÀ CARDIOPROTETTIVA
- ❑ IPERTROFIA CARDIOMIOTICA

AREA

- ❑ FARMACEUTICA

CONTATTI

➤ TELEFONI
+39.06.49910888
+39.06.49910855

➤ EMAIL
u_brevetti@uniroma1.it



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

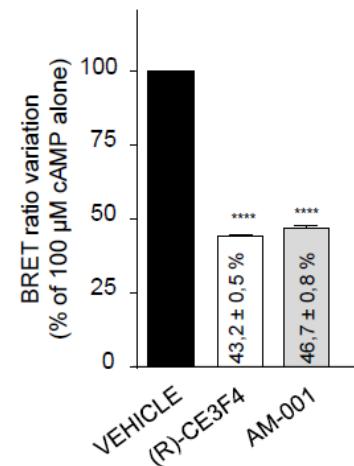


Fig. 1 Saggio BRET. AM-001, (R)-CE3F4 (20 μ M) e/o il veicolo sono aggiunti all'estratto cellulare prima dell'aggiunta di cAMP (100 μ M), il valore del segnale BRET (in triplicato) è misurato e graficato come variazione percentuale del segnale BRET relativa al veicolo.

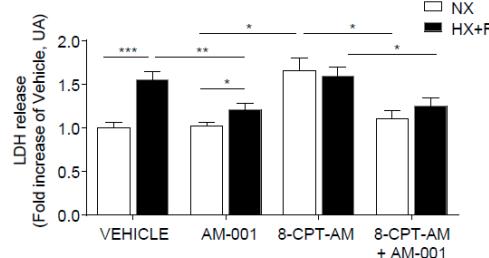


Fig. 2 Cellule Cardiomiocitiche adulte sono trattate con AM-001 (20 μ M, 30 min), e stimolate con 8-CPT-AM (10 μ M, 30 min), e sottoposte a normossia (NX) ed ipossia-riossigenazione (HX+R). La vitalità cellulare è stata misurata attraverso il rilascio di lattato deidrogenasi (LDH) in normossia ed ipossia (n=6). Lo stesso trattamento è stato effettuato in assenza di AM-001 ed 8-CPT-AM come riferimento (VEHICLE).

Abstract

Recenti evidenze sperimentali confermano il ruolo di protezione contro varie forme di stress miocardico in topi in cui l'espressione di Epac1 è silenziata.

In accordo con questi dati, gli inibitori riportati come EPAC1 antagonisti, hanno mostrato cardioprotezione in differenti patologie miocardiche come l'aritmia e l'insufficienza cardiaca.

I derivati Tieno[2,3-B]Piridinici hanno anche l'importante vantaggio di essere selettivi contro le altre isoforme di EPAC. La nostra scoperta ha evidenziato l'effetto benefico dei composti studiati su modello preclinico di danno miocardico da I/R.

Inoltre, i composti hanno mostrato, su modello animale, effetti benefici contro il rimodellamento cardiaco mediato da attivazione di β -ARs.

Pubblicazioni

- ❖ Identification of a pharmacological inhibitor of Epac1 that protects the heart against acute and chronic models of cardiac stress. *Cardiovascular Research*. 2019. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz076>

Derivati a struttura Tieno[2,3-B]Piridinica come inibitori di EPAC e loro uso in campo farmaceutico.

Descrizione Tecnica

Poiché era noto il ruolo cruciale l'inibizione di EPAC1 nella terapia di molte patologie cardiache, si è utilizzato un sistema Epac1-BRET per indentificare piccole molecole con attività inibitoria nei confronti di EPAC1.

Questo ha portato ai derivati tieno[2,3-b]piridinici che hanno mostrato un'interessante attività di antagonista contro EPAC1. Inoltre i composti si sono dimostrati selettivi nei confronti delle altre isoforme di EPAC.

In saggi cellulari e su modello animale i composti riportati hanno mostrato attività terapeutica contro ipertrofia cardiomiocitica e nella riduzione del danno miocardico da infarto in seguito a ischemia riperfusione. Inoltre, i composti hanno ridotto il rimodellamento cardiaco mediato da attivazione cronica del recettore β -adrenergico.

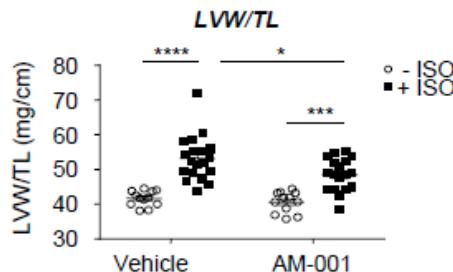


Fig. 3 Rapporto LVW/TL in topo dopo 14 giorni di trattamento con veicolo ed AM-001

Tecnologia & Vantaggi

Piccole molecole in grado di modificare i livelli di cAMP circolanti si sono dimostrate utili per il trattamento di differenti patologie, mediante la regolazione indiretta di EPAC ed PKA.

Ad esempio il salbutamolo agisce sul pathway del cAMP via recettore β 2.

Ad oggi è appurato che per ridurre gli effetti collaterali è più utile agire direttamente su gli enzimi effettori dell'omeostasi di cAMP come EPAC.

A questo scopo abbiamo identificato degli inibitori selettivi di EPAC1 che hanno dimostrato, in modello animale, di avere attività terapeutica in danno miocardico da I/R e di inibire il rimodellamento cardiaco indotto da attivazione di β -ARs.

Allo stato dell'arte i composti riportati rappresentano un'innovazione per il trattamento dell'insufficienza cardiaca.

Inoltre i pochi antagonisti di EPAC1 noti sono analoghi del substrato con poca selettività e scarse proprietà drug-like.

La bontà dell'attività terapeutica dei composti riportati è confermata anche in modello animale.

Applicazioni

Il campo di applicazione del brevetto è nella chimica farmaceutica.

I composti riportati hanno mostrato una selettiva inibizione dell'enzima EPAC1.

In termini applicativi, i composti possono essere utilizzati per il trattamento delle patologie cardiache EPAC1 dipendenti come l'aritmia cardiaca e l'insufficienza cardiaca.

Il principale vantaggio nel trattare queste patologie con farmaci innovativi sta nella maggiore sicurezza rispetto alle terapie ad oggi in uso.

Ad oggi, in terapia non sono presenti composti che agiscano su EPAC, benché esistano molti farmaci in uso che agiscono sul substrato di EPAC facendo di questo pathway un sistema terapeutico validato.

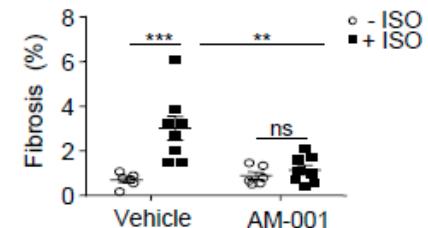


Fig. 4 Il grafico a barre mostra la quantificazione delle fibrosi (n=6-8 per gruppo).