

SELECTIVE AGONISTS OF BETA-ADRENERGIC TYPE 3 RECEPTORS (BAR3) AND USE THEREOF

Titolarità: UNIBA 55% - UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA BASILICATA 15% - UNIVERSITA' DI PISA 30%

Data deposito: Italia 26.09.2014 – concesso il 13.01.2017

Eventuali estensioni: EUROPA 23.09.2015 e USA 22.03.2017 (ex PCT)

Stato: Disponibile per accordi di licenza

Ambito territoriale: Internazionale

Area: Biofarmaceutica

Abstract: Scopo della presente invenzione è l'uso di agonisti selettivi dei recettori beta-adrenergici di tipo 3 (BAR3) nel trattamento della malattia genetica rara diabete insipido nefrogenico (NDI), in particolare del diabete insipido nefrogenico X-legato (X-NDI). Nelle persone che soffrono di X-NDI il gene per il recettore della vasopressina è mutato, quindi la proteina mutata non può trasdurre all'interno della cellula renale il segnale della presenza di vasopressina in circolo e aumentare la quantità del canale per l'acqua acquaporina 2 (AQP2) sulla membrana plasmatica. Ciò impedisce il riassorbimento di acqua nel dotto collettore dei reni (antidiuresi) che porta a una grave poliuria e disidratazione. Pertanto, scopo della presente invenzione è fornire una molecola alternativa che siano utilizzate nel trattamento del diabete insipido nefrogenico (NDI), in particolare del diabete insipido nefrogenico X-legato (X-NDI), che consenta il ripristino di livelli normali di acquaporina 2 (AQP2) sulla membrana luminale delle cellule principali del dotto collettore renale. L'uso di agonisti selettivi di BAR3, tra cui il composto BRL37344 adatto all'uso su roditori e il composto YM-178 già testato nell'uomo, porta alla cura di tale condizione. Secondo la presente invenzione è stato sorprendentemente osservato che, nel tubulo renale murino, le cellule del tratto spesso ascendente ascendente (TAL) dell'ansa e del dotto collettore corticale (CCD) esprimono i recettori beta-adrenergici di tipo 3 (BAR3). Questi recettori agiscono con lo stesso meccanismo di trasduzione del segnale attivato dal recettore per la vasopressina AVPR2. Si è visto che, stimolando i recettori BAR3 anche in soggetti con la condizione sopra descritta di diabete insipido nefrogenico X-linked (X-NDI), è possibile aggirare l'inattivazione del recettore AVPR2 e, totalmente o in parte, ripristinare un fenotipo normale.

Inventori: Maria Svelto (Bari); Giuseppe Procino (Bari); Monica Carmosino (Università degli Studi della Basilicata); Massimo Dal Monte (Università di Pisa); Paola bagnoli (Università di Pisa).