

Glicomimetici nella medicina di precisione



INVENTORI:

Prof.ssa Barbara RICHICHI, Associate Professor in Organic Chemistry, DICUS-UNIFI, Italy

Robert Sackstein, MD, PhD, Translational Glycobiology Institute at the Florida International University, Senior Vice-President for Global Medical Affairs at the Florida International University

Dr. Kyle Martin, Translational Glycobiology Institute at the Florida International University, Sackstein Lab Manager, Department of Translational Medicine, Herbert Wertheim College of Medicine.

COTITOLARI: Florida International University

STATUS PATENT: Depositato

N° PRIORITÀ: US 17/136,839

DATA DI CONCESSIONE: -

ESTENSIONE: WO2022146978A1

L'invenzione



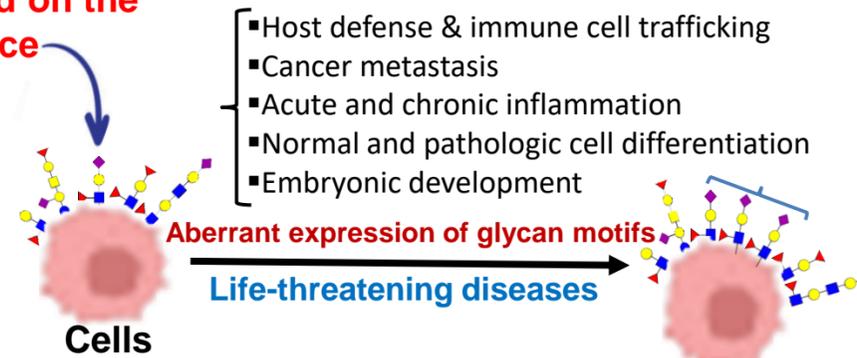
La domanda di brevetto tutela delle piccole molecole non tossiche (glicomimetici), facilmente ottenibili da composti naturali (carboidrati), che possono essere utilizzate per il **trattamento personalizzato delle malattie legate ai glicani**. Questi mimetici possiedono una squisita specificità per determinati enzimi, noti come fucosiltransferasi, FTs, la cui disregolazione è al centro di molte malattie gravose. L'inibizione altamente specifica dell'espressione aberrante di alcune FT e dei loro prodotti a valle (glicani), pur consentendo alle FT non bersagliate di continuare a svolgere il loro ruolo fisiologico senza ostacoli, è molto promettente per una nuova generazione di medicina di precisione.

Il campo delle glicoscienze ha registrato molte scoperte e progressi recenti che hanno rivelato i ruoli chiave dei glicani nell'organizzazione, nella funzione e nella patologia delle cellule eucariotiche, oltre a fornire biomarcatori di malattie gravose. Pertanto, nell'era della terapia di precisione, **le terapie dirette ai glicani** hanno il potenziale per essere considerate la **prossima generazione di farmaci che possono fornire opzioni terapeutiche mirate innovative**. In questo contesto, la presente invenzione mira a sviluppare terapie dirette ai glicani attraverso la modifica personalizzata della glicosilazione cellulare senza manipolare il macchinario genetico della cellula. La glicoingegneria a questo livello richiede lo sviluppo di inibitori non tossici con un'elegante specificità per un determinato enzima (glicosiltransferasi) che regola l'espressione di specifici glicani sulla superficie cellulare, garantendo l'assenza di effetti su enzimi fuori bersaglio. Le fucosiltransferasi (FT), in particolare le -1,3-FT, sono enzimi chiave coinvolti nella biosintesi di glicani sulla superficie cellulare che conferiscono funzioni cellulari critiche in un'ampia varietà di contesti biologici (traffico di leucociti, metastasi, difesa dell'ospite, fecondazione umana, adesione cellulare, differenziazione delle cellule immunitarie e neurali). In effetti, l'attività di-1,3-FT(s) regolata, con conseguente sovraespressione aberrante di glicani chiave, è eziologica in diverse malattie umane. Considerati da questa sola prospettiva, i -1,3-FT sono bersagli razionali per la progettazione di farmaci e la downregulation, o l'interruzione, della loro attività **può fornire un sollievo terapeutico per una moltitudine di malattie potenzialmente letali**. I glicomimetici di questa invenzione forniscono la prima inibizione selettiva nota delle FT. Essi inibiscono esclusivamente le FT mirate e non hanno effetto su altre glicosiltransferasi (non bersaglio), ottenendo così la generazione dei soli prodotti glicanici desiderati. In particolare, questi mimetici sono facilmente producibili con una metodologia modulare che consente la diversificazione strutturale e quindi l'assemblaggio di **una libreria di composti** finalizzati a migliorare l'efficacia.

Immagini

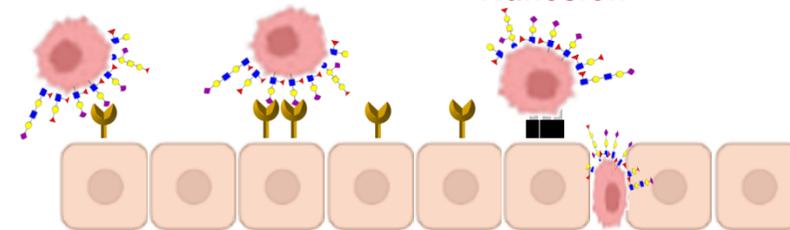


Functional properties of glycan motifs displayed on the cell surface



Tethering & rolling

Adhesion



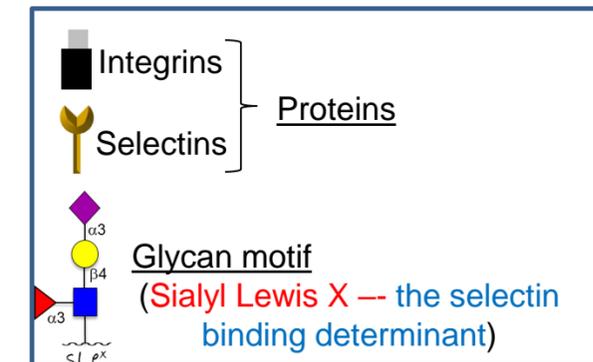
Extravasation

Autoimmune diseases

Cancer metastasis

Infections

Inflammation



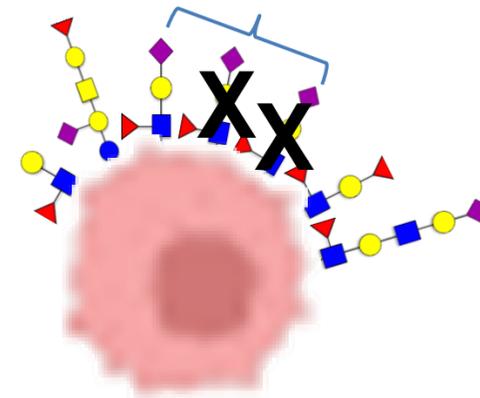
Immagini



Custom modification of cellular glycosylation without genetic manipulation of target cells

AIM: Creation of a library of NON-TOXIC small molecule inhibitors of key cell enzymes (“glycosyltransferases”) whose overactivity results in the aberrant expression of specific glycans that engender disease processes

Inhibition of the aberrant expression
of disease-causing glycans



Selectivity → NO off-target effect(s)

Manufacturing process → Easy access to a library of compounds

Immagini



INNOVATION OF THE DISCOVERY



Targeting aberrant glycosylation: A New Road for Drug Development



PERSONALIZED treatment of a multitude of life-threatening diseases
(Cancer, Inflammation and Autoimmune Diseases)



Therapeutic options that can act synergistically with current approaches

GlycOFluoNanO Lab

WHY “GLYCOMIMETICS”?



These are small molecules that mimic the structure of native carbohydrates



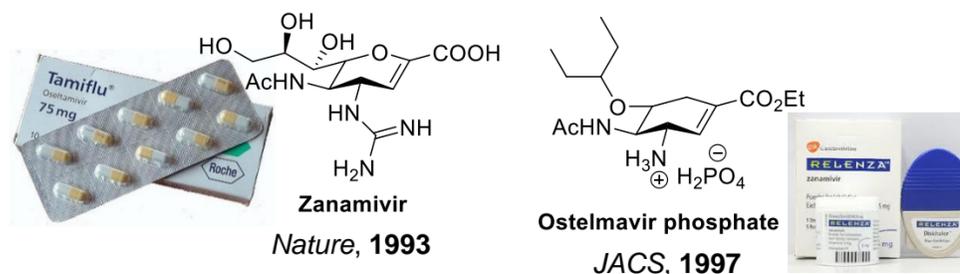
Therapeutic efficacy: Enhanced selectivity & potency; improved pharmacokinetic properties

Immagini



Currently Marketed Glycomimetic Drugs

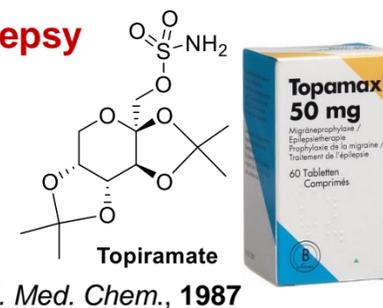
Influenza A (Neuraminidase inhibitors)



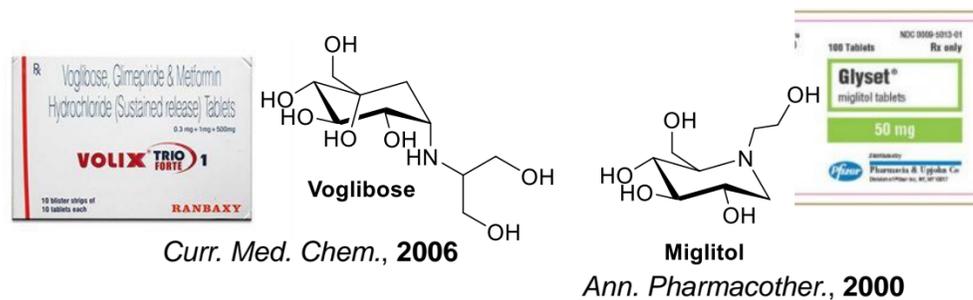
Gaucher's disease



Epilepsy



Diabetes (α-glycosidase inhibitors)



Thrombosis

(Binding to antithrombin III)

- Fondaparinux**
- Deltaparin** *Semin. Thromb. Hemost.*
- Ardeparin** **2003**
- Nardoparin** *N. Engl. J. Med.*, 1997
- Enoxaparin**

Applicabilità Industriale



Le potenziali applicazioni della tecnologia brevettata sono molteplici: tra le più rilevanti è possibile indicare tutte le seguenti:

1. Trattamento dei **processi infiammatori**
2. Trattamento del **cancro**
3. Assistenza nei **processi di fecondazione**
4. Trattamento delle **malattie autoimmuni**
5. Trattamento delle **malattie degenerative**

Al contempo, la tecnologia brevettata assicura i seguenti vantaggi:

1. Possibilità di modificare la glicosilazione cellulare su misura, senza manipolazione genetica
2. Effetto selettivo del bersaglio biologico
3. Facile accesso a una libreria di composti
4. I glicomimetici sono metabolicamente stabili rispetto ai carboidrati naturali
5. Opzioni terapeutiche innovative che possono agire in sinergia con gli approcci attuali

Possibili Evoluzioni



La maturità tecnologia del brevetto è schematizzabile come segue:

- I glicomimetici forniscono un effetto significativo nei test biologici relativi all'inibizione dell'espressione di glicani chiave associati alla metastasi del cancro e all'infiammazione (TLR3).
- I glicomimetici sono accessibili sfruttando una strategia sintetica modulare che consente la diversificazione della struttura (libreria di composti) (TRL4).

Sono attualmente in corso le attività di ricerca per:

1. Valutare l'effetto in diversi modelli di cellule tumorali.
2. Valutare l'effetto di una decina di diversi derivati glicomimetici, con l'obiettivo di migliorarne l'efficacia.

Gli inventori stanno valutando sia la possibilità di concedere in licenza il brevetto sia di creare uno spin-off focalizzato sullo sviluppo di composti basati sui glicomimetici, sfruttando il possibile vantaggio di conoscere in regime di esclusiva i metodi e le composizioni dei composti glicomimetici ad effetto selettivo.

Per maggiori informazioni:



Ufficio di Trasferimento Tecnologico, Università degli Studi di Firenze

Sede: Piazza S. Marco 4 – 50121 Firenze

Sito web: www.unifi.it

E-mail: brevetti@unifi.it

Per maggiori informazioni:



Ufficio Regionale di Trasferimento Tecnologico

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

E-mail: urtt@regione.toscana.it

