

**NUOVI ATTIVATORI
DELL'ENZIMA SIRT1 PER IL
TRATTAMENTO DELLE
PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI
E CARDIOMETABOLICHE**



INVENTORI: Vincenzo Calderone
Filippo Minutolo
Tiziano Tuccinardi
Lara Testai
Carlotta Granchi
Alma Martelli
Valentina Citi
Virginia De Lorenzo Gardinal
Giulia Lenzi
Francesca Leo
Giulia Malloggi

STATUS PATENT: CONCESSO

N° PRIORITÀ: 102018000003040

DATA DI DEPOSITO: 26/02/2018

L'invenzione

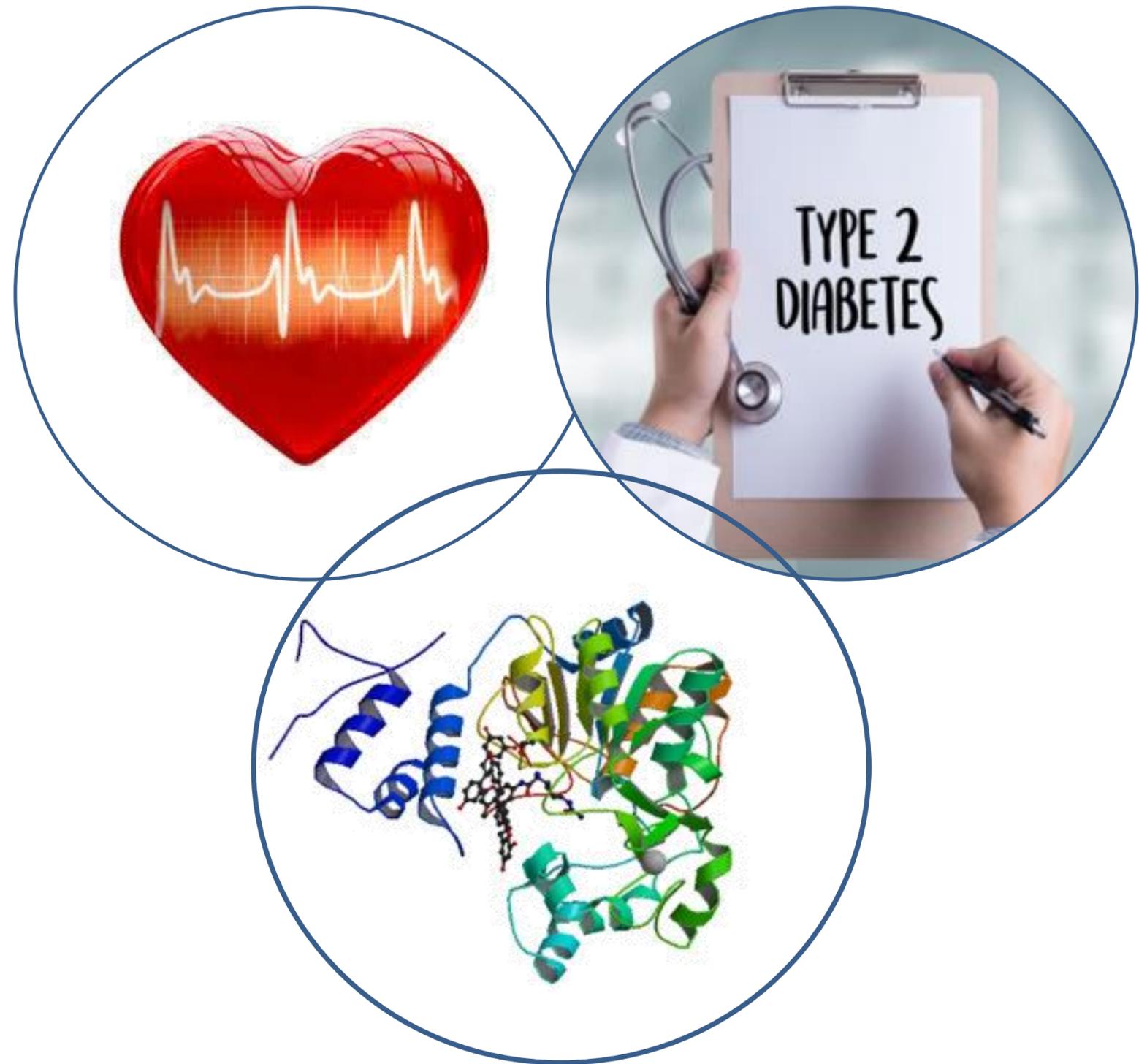


La presente invenzione ha per oggetto una **classe di composti in grado di attivare l'enzima SIRT1** nell'uomo regolando numerose funzioni metaboliche. I composti, opportunamente progettati, potranno essere utilizzati in formulazioni farmaceutiche, preferibilmente nel trattamento o nella prevenzione di patologie cardiometaboliche, fra cui il diabete, e cardiovascolari, tra cui patologie coronariche, insufficienza cardiaca, infarto acuto del miocardio e aterosclerosi.

Le Sirtuine costituiscono una famiglia di enzimi deacetilasi profondamente coinvolti nella regolazione metabolica. Al momento sono stati descritti sette tipi di enzimi, classificati da SIRT1 a SIRT7 sulla base della diversa localizzazione cellulare. SIRT1 viene biosintetizzato a livello nucleare e trasferito, in base alle necessità cellulari, a livello citosolico, dove è in grado di condizionare l'attività metabolica mitocondriale e della cellula intera modulando vari cofattori di trascrizione fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi.

La riduzione della sua espressione e/o attività che si osserva anche nei mammiferi con il progredire dell'età può essere una chiave di interpretazione per spiegare il **peggioramento delle funzioni cellulari età-correlate**, causa anche di varie patologie cardiovascolari e non cardiovascolari. Recenti studi dimostrano che l'enzima è meno funzionante nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca e patologie coronariche e, in studi pre-clinici, la sua attività si riduce in seguito a protocolli di ischemia-riperfusion; infine SIRT1 è coinvolto nella resistenza all'insulina, suggerendo che potrebbe essere un interessante target nella gestione del diabete mellito di tipo II.

Disegni e
Immagini



Applicabilità Industriale



La ricerca è finalizzata a dimostrare l'**efficacia antidiabetica derivante dall'attivazione dell'enzima SIRT 1 delle nuove chemical entities sintetizzate in un laboratorio di ricerca.**

Le molecole, agendo come SIRT1-attivatore, potrebbero esercitare un'azione anti-aging, aprendo un notevole ventaglio di possibilità terapeutiche per il trattamento di patologie in cui sono implicati processi di aging, inflammaging e stress ossidativo.

Le patologie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di malattia e di morte nei paesi occidentali. Uno dei principali fattori di rischio è rappresentato proprio dall'età, che contribuisce significativamente ad aumentare la probabilità di morbidità e morte.

Ulteriore campo di applicazione delle molecole brevettate concerne le patologie renali associate a diverse condizioni (ad es. la nefropatia diabetica, nefropatie associate all'invecchiamento), che non prevedono al momento terapie gold standard.

Sono stati prodotti alcuni patents su composti SIRT1-attivatori (Graziadio, *et al.* *Med chem* 2016, 6:6). Tuttavia, a nostra conoscenza, non esistono ad oggi SIRT1-attivatori in sviluppo come antidiabetici e in nessuno dei patents su SIRT1-modulatori sono rivendicate attività farmacologiche per patologie renali.

Possibili Evoluzioni



I composti oggetto del brevetto sono stati sviluppati allo scopo di migliorare attività, selettività e biodisponibilità degli attivatori di SIRT1 sinora scoperti e gli studi preliminari confermano le loro piene potenzialità. Le nuove molecole sintetizzate hanno infatti mostrato interessanti caratteristiche di attivazione di SIRT1, in molti casi superiori ai composti di riferimento (es. al resveratrolo). Alcuni composti selezionati hanno inoltre mostrato interessanti proprietà cardioprotettive nel modello di infarto acuto del miocardio. Le molecole hanno dimostrato *in vitro* capacità di migliorare la captazione di glucosio da parte delle cellule epatiche umane (linea HepG2).

Dati più recenti ottenuti nello sviluppo sperimentale del progetto hanno inoltre consentito di individuare un possibile ed estremamente vantaggioso utilizzo di queste molecole anche in altri ambiti terapeutici, in parallelo agli ambiti cardiovascolare e metabolico.

Futuri studi potrebbero incentrarsi nel campo delle patologie renali associate a diverse condizioni (ad es. la nefropatia diabetica, nefropatie associate all'invecchiamento), poiché tali patologie non prevedono ad oggi un gold standard.

La ricerca è stata sviluppata all'interno del Dipartimento di Farmacia (Università di Pisa) da un team esperto in Chimica Farmaceutica e Farmacologia. Gli inventori sono interessati a future collaborazioni per incrementare la maturità tecnologica dell'invenzione e sviluppare prodotti innovativi nel campo farmaceutico.

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

