

5-tioistidine e derivati metilati (ovotioli) come inibitori di attività gamma-glutamyl-transpeptidasi (GGT)



Sommario

L'invenzione riguarda l'uso di una classe di amminoacidi modificati contenenti zolfo, denominate 5-tioistidine e i loro derivati metilati (ovotioli) come inibitori dell'enzima di membrana cellulare gamma-glutamyl transpeptidasi (GGT) e il loro uso per la prevenzione ed il trattamento delle patologie correlate ad elevata espressione ed attività di GGT.

Stato della tecnica

Le 5-tioistidine e gli analoghi metilati sono molecole naturali di origine marina, che si ritrovano in quantità millimolari nelle uova di riccio di mare, di oloturia e diversi tipi di molluschi come vongole, capesante e cozze. Inoltre vengono prodotte da alcuni ceppi di batteri e microalghe. E' stato descritto anche un protocollo di sintesi chimica per il precursore non metilato, mentre i derivati metilati sono ottenuti per biosintesi da batteri e microalghe ingegnerizzate. La GGT invece è un enzima presente sulla membrana cellulare di diversi tessuti e in particolare in grandi quantità in organi come il fegato e il rene. La sua produzione e attività può aumentare in diverse patologie che comportano l'infiammazione e il malfunzionamento di questi organi. In queste condizioni infatti la GGT viene anche rilasciata nel sangue in quantità eccessive così da rappresentare un marcatore diagnostico.

Descrizione dell'invenzione

L'uso di inibitori di GGT rappresenta un valido supporto per la terapia di patologie correlate alla sua eccessiva produzione e attività. Per esempio, inibitori di GGT sono usati come coadiuvanti per il trattamento di tumori over-esprimenti GGT, particolarmente resistenti alla chemioterapia. Tuttavia, gli inibitori già noti e commercializzati hanno presentato diversi effetti tossici collaterali per cui sono stati abbandonati in diversi stadi dei trials clinici.

Con questo brevetto gli autori descrivono l'uso delle 5-tioistidine e gli analoghi metilati come inibitori di attività GGT più potenti e privi di tossicità rispetto a quelli già noti, e l'uso di queste molecole nel trattamento di patologie correlate ad elevata attività GGT, come la fibrosi epatica.

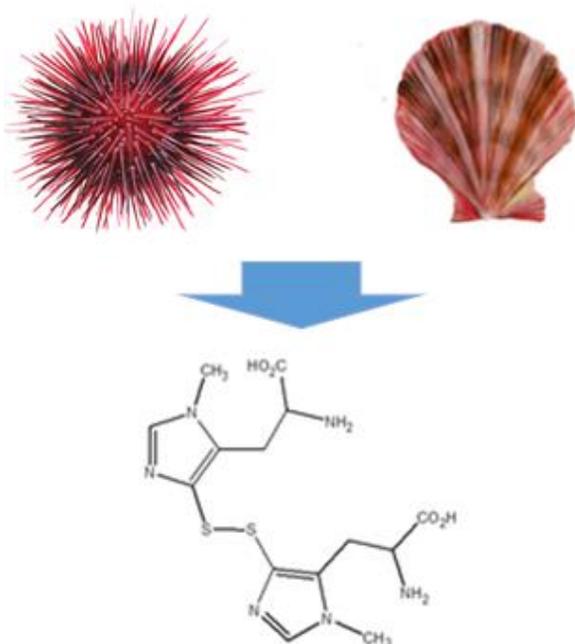


FIGURA 1 – Ovotioli e fonti marine*

*Disegni realizzati da Flora Palumbo

Proprietà Industriale

Domanda di Brevetto Europeo n. 19210282.0 depositata con priorità il 20/11/2019

Brevetto Italiano concesso con n. 102018000010907 e depositato il 10/12/2018

Applicant

Stazione Zoologica Anton Dohrn

INVENTORI

- Castellano Immacolata
- Palumbo Anna
- D'Argenio Giuseppe

TTO (Technology Transfer Office):

- Papaluca Ornella

5-tioistidine e derivati metilati (ovotioli) come inibitori di attività gamma-glutamyl-transpeptidasi (GGT)



Vantaggi

I vantaggi dell'invenzione brevettata sono i seguenti:

- questa classe di composti risulta più efficace (IC50 intorno ai 20 μM), rispetto agli inibitori già esistenti con una potenza almeno 10 volte superiore;
- queste molecole non presentano tossicità su cellule *in vitro* almeno fino alla dose di 200 μM ;
- L'efficacia di questi composti è stata testata su modelli *in vivo* di topi con fibrosi epatica, patologia correlata ad elevati livelli di GGT.
- la somministrazione di queste molecole ha indotto significativamente la riduzione dell'attività di GGT e di altri marker di fibrosi epatica nonché delle fibre di collagene depositate nella matrice del tessuto epatico dei topi affetti da fibrosi epatica (Fig. 2).

Applicazioni

L'invenzione brevettata trova applicazione nelle seguenti aree:

- nella ricerca scientifica - in sistemi di determinazione dell'attività della GGT e meccanismi indotti;
- nel settore farmaceutico e in quello nutraceutico per l'uso delle 5-tioistidine e loro derivati metilati per la prevenzione ed il trattamento delle patologie associate ad elevata attività di GGT (patologie del fegato come la fibrosi epatica, l'ischemia da riperfusione, alcune patologie respiratorie).

Stadio di sviluppo

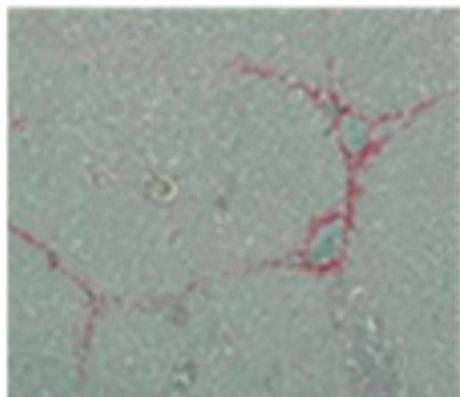
TRL attuale: 4

Siamo in fase preclinica. Per valutare l'efficacia dell'invenzione sono state condotte fasi sperimentali *in vitro* su cellule in coltura over-esprimenti GGT e *in vivo* su modelli murini di fibrosi epatica.

TRL prospettico: 5

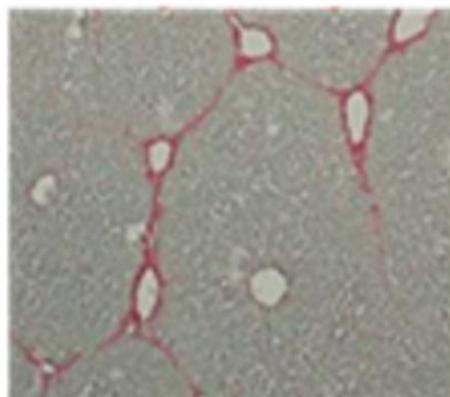
Lotti pilota saranno prodotti per un ulteriore sviluppo. Gli studi di sicurezza e tossicità saranno eseguiti in sistemi di modelli animali.

Liver histology



Treatment with ovothiols reduces the collagen fibres (coloured in red) deposited in the liver tissue

Liver histology



Untreated fibrotic liver tissue (red-coloured collagen fibres)

FIGURA 2 – Effetto del trattamento con ovotioli in modelli animali con fibrosi epatica (come patologia GGT dipendente)