

Titolo invenzione: **AGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI BETA-ADRENERGICI DI TIPO 3 (BAR3) E LORO IMPIEGO - SELECTIVE AGONIST OF BETA-ADRENERGIC TYPE 3 RECEPTORS (BAR 3) FOR THE TREATMENT OF NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS**

Inventori:

1. **UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI** - Codice fiscale: 80002170720
Indirizzo: BARI (BA)
PIAZZA UMBERTO I,1 cap 70121
2. **UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA BASILICATA**-Codice fiscale: 96003410766 Indirizzo: POTENZA (PZ)
VIA NAZARIO SAURO, 85 cap 85100
3. **UNIVERSITA' DI PISA**- Codice fiscale: 80003670504
Indirizzo: PISA (PI)
LUNGARNO PACINOTTI, 43 cap 56126

La presente invenzione ha per oggetto l'impiego di agonisti selettivi dei recettori beta-adrenergici di tipo 3 (BAR3) nel trattamento del diabete insipido nefrogenico (NDI), caratterizzato dall'incapacità dell'organismo di concentrare le urine e ritenere liquidi a causa di un mancato funzionamento dei recettori AVPR2 della Vasopressina nel rene.

Allo stato attuale non esiste una cura per tale patologia e nei pazienti affetti da tale malattia, la sintomatologia associata è tenuta sotto controllo solo garantendo loro idratazione continua.

Gli inventori hanno dimostrato che, stimolando i recettori BAR3 nei modelli murini di diabete insipido nefrogenico è possibile aggirare la inattivazione del recettore AVPR2 e ripristinare un fenotipo renale normale.

I risultati ottenuti nel modello murino hanno rappresentato la proof-of-concept che la somministrazione di agonisti dei BAR3 possono essere efficaci nel trattamento dell'NDI nell'uomo. Poichè attualmente in Italia ed in Europa sono in atto reclutamenti di pazienti con NDI per trials clinici come quelli presso la University Hospital Würzburg, Würzburg, Germania e Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Italia (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=insipidus>) si era ritenuto ancora utile nell'anno passato, come Università della Basilicata, mantenere in vita in nei paesi europei selezionati ed in Italia il brevetto che tutela la proprietà intellettuale dell'invenzione in oggetto.

Tuttavia, l'iter per la sperimentazione di un farmaco in trial clinico su pazienti è lungo e molto costoso e le diverse fasi del trial sono delineate da leggi in modo da garantire procedure etiche e in grado di ridurre i rischi per i pazienti.

La sperimentazione clinica è posta sotto il controllo delle autorità sanitarie pubbliche (Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Sanità, Comitati Etici regionali, Comitati Etici locali) e regolamentata da leggi precise. Per quanto riguarda i paesi dell'UE, dal 1995 esiste una struttura centralizzata (EMA) che ha lo scopo di coordinare e armonizzare le procedure in tutti i paesi dell'Unione Europea. L'EMA ha definito che la sperimentazione clinica preveda diverse fasi, al termine di ognuna delle quali i risultati determineranno se il farmaco sarà adatto ad entrare nelle fasi successive o se invece la sperimentazione verrà interrotta.

Tipicamente le fasi sono 4:

Fase I: Studio preliminare sulla sicurezza e sulla modalità di azione. Lo scopo principale di questa prima fase non è quello di valutare l'efficacia del nuovo farmaco, ma quello di dare una prima valutazione sulla sua sicurezza e allo stesso tempo di determinare quello che accade al farmaco nel corpo umano (studio della farmacocinetica): come viene assorbito, metabolizzato ed escreto. Lo studio è effettuato in generale su un piccolo numero di volontari sani. La fase I può anche servire ad evidenziare eventuali effetti indesiderati della sostanza in funzione del dosaggio. Per passare alle fasi successive un farmaco deve dimostrare di non essere tossico, o perlomeno di avere una tossicità accettabile rispetto all'uso previsto.

Fase II: Studi terapeutici pilota. Lo scopo principale è quello di valutare l'efficacia del farmaco (ad un preciso dosaggio e con una definita posologia) in un ristretto numero di pazienti affetti dalla malattia o dalla condizione clinica per la quale il farmaco è proposto.

Fase III: Studi terapeutici su più larga scala. Se la fase II fornisce risultati incoraggianti la fase III coinvolge un numero più ampio di pazienti al fine di approfondire i dati di efficacia, di valutare il dosaggio più opportuno, di monitorare gli eventuali effetti collaterali su un campione statisticamente più significativo. I farmaci che passano con successo la fase III della sperimentazione ottengono l'autorizzazione per la commercializzazione.

Fase IV: Dopo la commercializzazione. Anche quando un farmaco viene venduto ed utilizzato da migliaia di persone in uno o più paesi gli studi clinici continuano con la fase IV. Gli studi di fase IV sono volti a confermare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine del farmaco, su un ampio numero di pazienti. I dati che si ottengono sono statisticamente importanti, dato che coinvolgono un gran numero di utilizzatori, spesso diversi per età, razza, sesso etc...

Gli inventori hanno quindi identificato nell'ultimo anno un agonista specifico dei BAR-3 da poter utilizzare nei pazienti NDI (oggetto della presente invenzione) che avesse già superato la fase I e tale farmaco è il Mirabegron. Il Mirabegron viene già utilizzato nella pratica clinica nei pazienti con vescica iperattiva (urgenza minzionale, perdita involontaria di urina) ed è venduto in Italia

con il nome commerciale di Betmiga. Pur essendo stato approvato per il trattamento di una patologia diversa dall'NDI, ha però superato tutte le fasi della sperimentazione fino alla commercializzazione, inclusa la fase di interesse degli inventori e cioè quella della sicurezza e della farmacocinetica (fase I).

Gli inventori hanno quindi deciso di reclutare pazienti trattati con Mirabegron a causa di vescica iperattiva ed analizzato l'escrezione urinaria di elettroliti e di marcatori della funzionalità renale. Gli inventori hanno così dimostrato che i pazienti trattati con Mirabegron hanno un incremento statisticamente significativo della loro capacità di concentrare le urine rispetto ai loro controlli, cioè pazienti trattati con il placebo. Questi risultati sono stati pubblicati su una rivista di rilevanza internazionale (1) e hanno dimostrato che il Mirabegron, oltre a contrastare la vescica iperattiva, è anche realmente efficace nell'incrementare la capacità dei pazienti affetti da vescica iperattiva di concentrare le urine indipendentemente dal recettore della Vasopressina. Queste caratteristiche del farmaco assicurano l'efficacia del farmaco nei pazienti affetti da NDI e che il farmaco può essere direttamente utilizzato per la fase II dei trial clinici con pazienti NDI.

Questi nuovi risultati potrebbero facilitare l'acquisto del brevetto n° 1426629 in Italia e del Brevetto n° 3197449 in Germania e in Gran Bretagna da parte delle aziende produttrici del Mirabegron e/o dei centri di ricerca nazionali ed europei coinvolti nei trials clinici sui pazienti affetti da NDI, con interesse a sperimentare il Mirabegron sui pazienti affetti da NDI.

Prof.ssa Monica Carmosino (inventore -Unibas)

(1) ***63 Adrenergic Receptor Agonist Mirabegron Increases AQP2 and NKCC2 Urinary Excretion in OAB Patients: A Pleiotropic Effect of Interest for Patients with X-Linked Nephrogenic Diabetes Insipidus.*** Milano S, Maqoud F, Rutigliano M, Saponara I, Carmosino M, Gerbino A, Lucarelli G, Battaglia M, Svelto M, Procino G. Int J Mol Sci. 2023 Jan 6;24(2):1136. doi: 10.3390/ijms24021136.