



Università  
degli Studi  
di Ferrara



biotecnologie

# NUOVI COMPOSTI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO

Trattamento dolore acuto

Attività antinocicettiva

Nuovi agonisti inversi dei recettori  $A_{2A}$  dell'adenosina



 **BIETTIVI**  
PER LO SVILUPPO  
SOSTENIBILE

**3** SALUTE E  
BENESSERE



## ■ AREA TECNOLOGICA

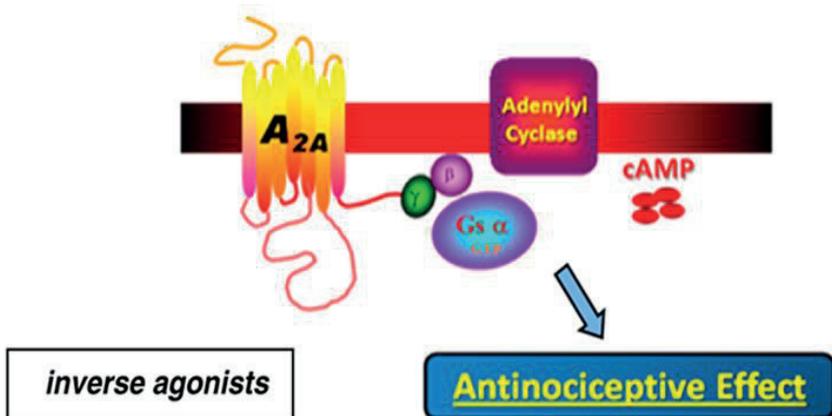
Sanità e Biomedicale

## ■ MERCATI DI RIFERIMENTO

Biomedicale, Farmacologico, Ospedaliero

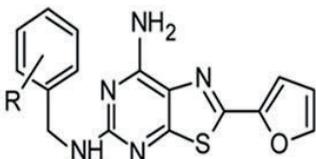
**TITOLARI BREVETTO:** Università degli Studi di Ferrara, Università di Firenze

**ESTENSIONE GEOGRAFICA:** internazionale



*inverse agonists*

**Antinociceptive Effect**



**13** R = 2-OCH<sub>3</sub>  
 A<sub>2A</sub>: KH = 3.55 fM  
 KL = 6.45 nM

**14** R = 3-OCH<sub>3</sub>  
 A<sub>2A</sub>: KH = 5.31 fM  
 KL = 26 nM

L'invenzione consiste nella progettazione razionale, sintesi e caratterizzazione strutturale e farmacologica di nuovi composti a struttura tiazolo[5,4-d] pirimidinica quali **agonisti inversi dei recettori A<sub>2A</sub> dell'adenosina**. La valutazione dell'affinità e selettività dei nuovi composti verso i recettori A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> e A<sub>3</sub> dell'adenosina ha dimostrato che alcuni di essi posseggono due distinti valori di affinità per il recettore A<sub>2A</sub>.

Il valore ad alta affinità di questi composti per il recettore A<sub>2A</sub> risulta essere tra 100 e 1000 volte migliore rispetto ai composti attualmente presenti in commercio.

**Esperimenti in vivo** dove viene valutato l'effetto anti-nocicettivo dei nuovi composti in diversi modelli del dolore quali writhing test (Fig.1) e tail immersion test (Fig.2) hanno evidenziato il potenziale utilizzo di questi nuovi composti come farmaci analgesici.

I nuovi composti in oggetto sono stati sintetizzati e valutati farmacologicamente in base alla loro **capacità di legarsi ai recettori dell'adenosina**. L'adenosina è un modulatore endogeno che esplica i suoi effetti legandosi a quattro sottotipi recettoriali denominati  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  e  $A_3$ .

Attraverso studi di binding recettoriale si è potuto constatare che alcuni di questi composti sono in grado di legare il sottotipo recettoriale  $A_{2A}$  con due distinti valori di affinità. Questi studi evidenziano come alcuni dei nuovi composti leghino i recettori  $A_{2A}$  già a concentrazioni molto basse (nell'ordine di concentrazione femtomolare). Tale caratteristica, unita alla loro peculiarità di comportarsi da agonisti inversi (ovvero bloccano anche l'attività costitutiva del recettore), conferisce loro una potenzialità terapeutica in tutte le patologie dove un blocco dei recettori  $A_{2A}$  dell'adenosina possa risultare benefico. In particolare, risultati preliminari hanno permesso di valutare il loro effetto come **potenziali farmaci analgesici**.

I nuovi composti presentano una maggiore affinità nei confronti del recettore  $A_{2A}$  dell'adenosina rispetto ai composti attualmente disponibili. Questa maggiore affinità potrebbe essere legata ad un uso in terapia dei composti a basso dosaggio con riduzione significativa degli effetti collaterali e/o tossici.

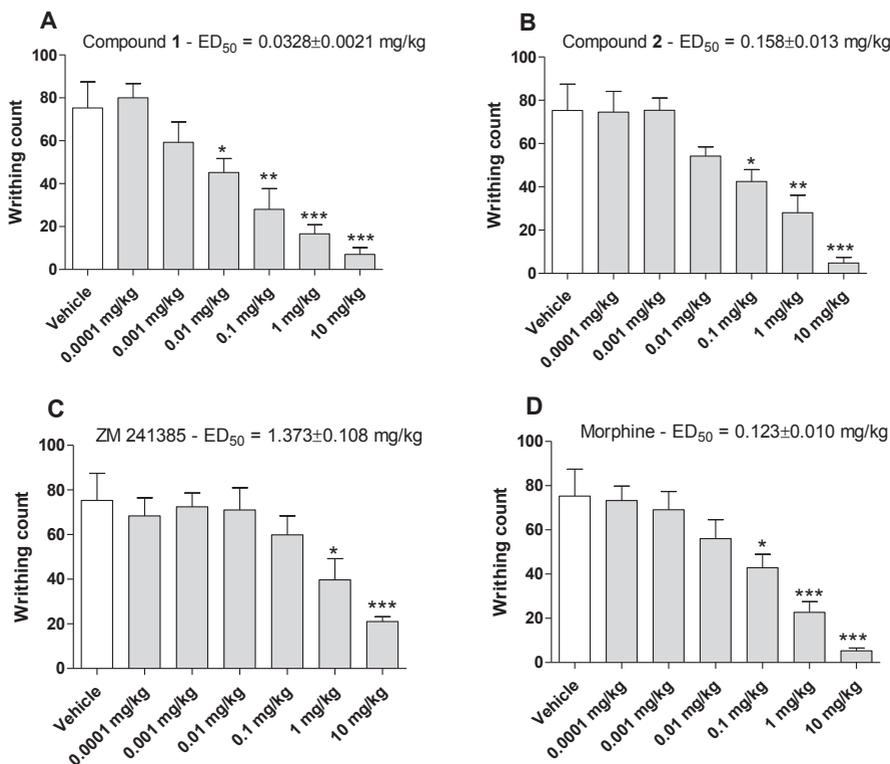


Fig 1. Effetto analgesico dei nuovi agonisti inversi  $A_{2A}$  (A, B) nel writhing test rispetto ai composti di riferimento ZM 241385 (C) e morfina (D).

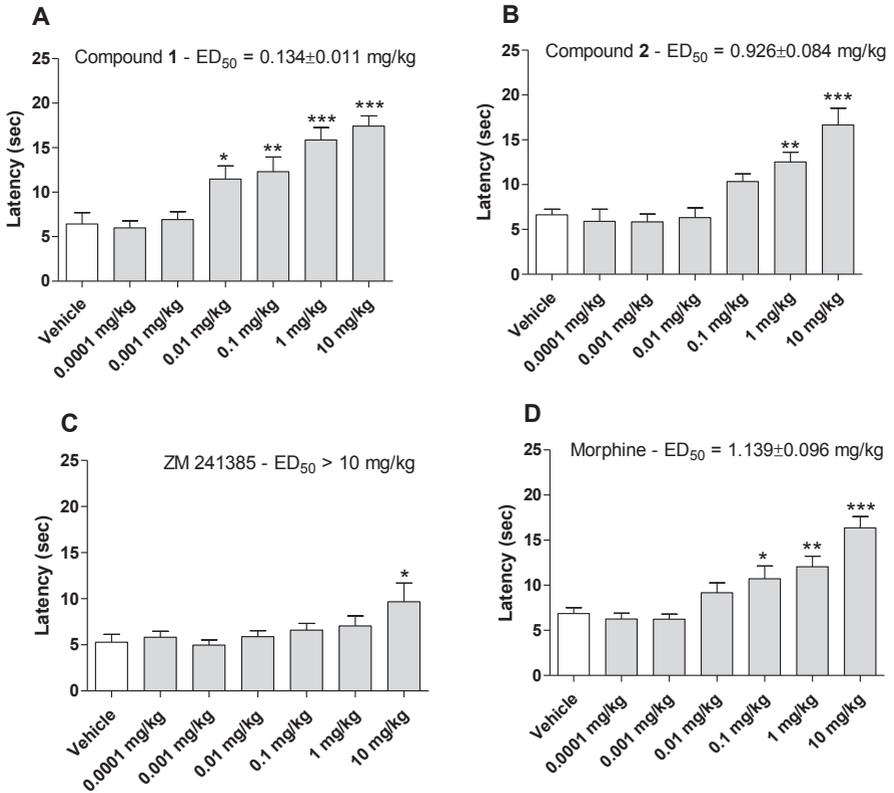


Fig 2. Effetto analgesico dei nuovi agonisti inversi  $A_{2A}$  (A, B) nel tail immersion test rispetto ai composti di riferimento ZM 241385 (C) e morfina (D).

## POSSIBILI APPLICAZIONI

Il trattamento del dolore è uno dei problemi medici più comuni in quanto si stima che il 20% della popolazione adulta soffra di una qualche forma di dolore. Per questo motivo il mercato dei farmaci analgesici ha dimensioni enormi a livello mondiale anche se non esiste un farmaco analgesico **privo di effetti collaterali**. A tutt'oggi la ricerca di nuove strategie farmacologiche è di primaria importanza per cercare di identificare nuovi farmaci analgesici.

## VANTAGGI

I nuovi composti presentano una maggiore affinità nei confronti del recettore  $A_{2A}$  dell'adenosina rispetto ai composti attualmente disponibili. Questa maggiore affinità potrebbe essere legata a un uso in terapia dei composti **a basso dosaggio con riduzione significativa degli effetti collaterali e/o tossici.**

È da sottolineare che, per questi nuovi composti potenzialmente utili nella terapia del dolore, la distribuzione geografica del mercato di riferimento è di tipo mondiale ed il ciclo di vita del prodotto potenzialmente infinito.





**Università  
degli Studi  
di Ferrara**

Ripartizione  
III Missione  
e Fundraising

Via Saragat,1 Corpo B - II piano  
44122 Ferrara  
Tel 0532/293202  
e-mail: [utt@unife.it](mailto:utt@unife.it)



[www.unife.it](http://www.unife.it)

