



Anna Esposito

Dipartimento di Ingegneria Chimica, dei Materiali e della Produzione Industriale
Università di degli Studi di Napoli "Federico II"
anna.esposito5@unina.it

L-IMMINOZUCCHERI COME NUOVI CANDIDATI TERAPEUTICI

Il problema dell'antibiotico-resistenza costituisce una grave minaccia per la salute pubblica ed impone l'urgente necessità di sviluppare nuovi farmaci. In questo lavoro abbiamo evidenziato le proprietà antimicrobiche e antinfiammatorie degli L-imminozuccheri, che potrebbero costituire dei validi candidati terapeutici in grado di intervenire sia contro le infezioni batteriche sia negli stati infiammatori.

L'uso improprio ed eccessivo di antibiotici, unitamente alla capacità intrinseca dei batteri di formare biofilm resistenti ai farmaci convenzionali, ha favorito l'insorgenza di patogeni multi-resistenti e difficili da trattare farmacologicamente [1]. La resistenza agli antimicrobici è un problema particolarmente serio soprattutto per il trattamento di infezioni in pazienti immunocompromessi o in presenza di condizioni croniche, come fibrosi cistica (FC) e bronchiectasie non correlate alla FC, in cui le ricorrenti infezioni batteriche e l'infiammazione polmonare cronica sono la causa principale di morte [2]. Mentre fino agli anni Settanta il fenomeno dell'antibiotico-resistenza era tenuto sotto controllo, grazie alla continua messa in commercio di nuovi farmaci, negli ultimi decenni la ricerca in quest'ambito è stata limitata, rendendo quindi necessario identificare nuovi agenti terapeutici per far fronte a questa grave minaccia globale [1]. In quest'ambito, gli imminozuccheri possono essere considerati dei validi e promettenti candidati.

Gli imminozuccheri sono glicomimetici, di origine naturale o sintetica, in cui una funzione amminica sostituisce l'atomo di ossigeno endociclico del corrispondente carboidrato (Fig. 1) [3].

Grazie alla loro eccellente capacità di agire come modulatori dell'attività di enzimi coinvolti nel metabolismo dei carboidrati, come glicosidasi e glicosiltransferasi, gli imminozuccheri possono essere considerati la classe più importante e promettente di glicomimetici descritti fino ad ora [4]. A testimonianza dell'elevato potenziale farmacologico di questi composti, negli ultimi decenni sono stati approvati

tre farmaci imminosaccaridici, il Glyset® che viene usato per il trattamento del diabete di tipo 2, lo Zavesca® (noto anche come Miglustat) ed il Galafold®, entrambi utilizzati per il trattamento di malattie rare (Fig. 1). Molti altri imminozuccheri sono stati identificati come candidati terapeutici per il trattamento di diverse malattie quali tumori maligni, infezioni virali e altre malattie genetiche, inclusa la FC [5]. Nonostante le interessanti proprietà farmacologiche possedute dagli imminozuccheri, il loro uso in terapie a lungo termine è spesso accompagnato da numerosi effetti collaterali, dovuti alla loro scarsa selettività *in vivo*, che in genere ne ostacola l'approvazione come farmaci. Al contrario, gli L-imminozuccheri (Fig. 1), immagini speculari non sovrapponibili dei naturali D-imminozuccheri, hanno mostrato una maggiore selettività verso specifici enzimi superando, in alcuni casi, il potenziale farmacologico dei loro D-enantiomeri [6].

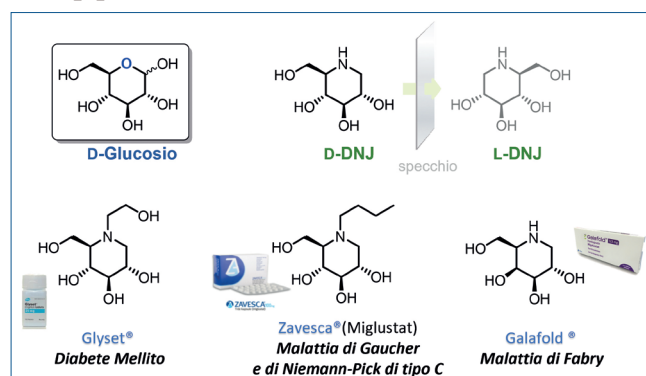


Fig. 1 - Imminozuccheri: mimici dei carboidrati (in alto). Farmaci a base di imminozuccheri attualmente in commercio

Anna Esposito è risultata vincitrice del Premio Tesi di Dottorato Chimica Organica per le Scienze della Vita 2021 promosso dalla Divisione di Chimica Organica della SCI.

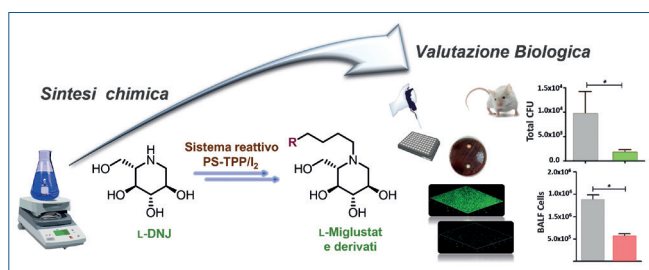


Fig. 2 - Sintesi di *N*-alchil L-immino-zuccheri e valutazione biologica come agenti antinfiammatori e antibatterici

Sulla base di questi dati, negli ultimi anni il nostro gruppo di ricerca, guidato dalla Prof. Annalisa Guaragna, si è occupato della sintesi di L-immino-zuccheri al fine di esplorare il ruolo svolto dalla chiralità sulle proprietà farmacologiche di queste molecole. In particolare, in questo lavoro sono stati sintetizzati L-Miglustat (enantiomero del farmaco Zavesca) e una serie di suoi derivati *N*-alchilati, al fine di valutarne il potenziale terapeutico per il trattamento delle infezioni batteriche e dell'infiammazione polmonare in FC (Fig. 2).

La sintesi delle molecole *target* è stata effettuata mediante inserzione della catena alchilica sulla funzione amminica del core imminosaccaridico di L-DNJ, un immino-zucchero non naturale sintetizzato attraverso una procedura *de novo* [7]. Le catene alchiliche sono state invece preparate mediante una metodologia ampiamente utilizzata nei nostri laboratori e che prevede l'uso del sistema trifenilfosfina polimerica/iodio (PS-TPP/I₂) [7, 8].

Gli *N*-alchil L-immino-zuccheri sintetizzati sono stati valutati *in vitro* e *in vivo* per il loro effetto sulla risposta infiammatoria da *P. aeruginosa* (l'infezione polmonare predominante in FC), da soli o in combinazione sinergica con i loro D-enantiomeri, mostrando risultati molto promettenti. In particolare, uno studio approfondito dell'attività di L-Miglustat *in vivo*, su modelli murini di infezione acuta da *P. aeruginosa* ha mostrato la sua capacità di ridurre il numero di granulociti neutrofili e di aumentare quello dei macrofagi alveolari, evidenziando quindi interessanti proprietà antinfiammatorie per questa classe di composti [5]. Gli stessi composti sono stati valutati per il loro potenziale antimicrobico nei confronti di diversi batteri Gram-positivi e negativi. Studi *in vitro* hanno mostrato la capacità di alcuni immino-zuccheri, in particolare i derivati a più lunga catena, di agire come inibitori della crescita, della formazione del biofilm o dell'espressione di fattori di virulenza di batteri quali *S. aureus* e *P. aeruginosa* [9]. L'effetto antibatterico è stato anche confermato da studi *in vivo* che hanno mostrato come alcuni *N*-alchil L-immino-zuccheri siano in grado di ri-

duurre la carica microbica e migliorare la *clearance* batterica in modelli murini. Questi risultati suggeriscono chiaramente il potenziale farmacologico degli L-immino-zuccheri che, quindi, possono rappresentare non solo una valida alternativa agli antibiotici convenzionali per il trattamento di infezioni batteriche ma, grazie anche alle loro proprietà antinfiammatorie, portare allo sviluppo di candidati terapeutici in grado di trattare sia infezioni che infiammazioni e fornire una valida soluzione soprattutto per malattie croniche come la FC.

Ringraziamenti

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica Italiana (FFC), progetti #23/2018, #20/2019 e #13/2020 (adottato da Gruppo di Sostegno FFC di Milano Magenta e di Crotone "Vita in te ci credo", Delegazioni FFC di Treviso Montebelluna, di Imola Romagna e di Montorotondo Roma). L'autrice ringrazia la FFC per averla finanziata con borse e assegni di ricerca (#23/2018, #20/2019, #13/2020).

BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO. <https://www.who.int/news/item/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows>
- [2] M. Shteinberg *et al.*, *Lancet*, 2021, **397**, 2195.
- [3] P. Compain, O. Martin, *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 2007, ISBN 9780470517437.
- [4] R.J. Nash *et al.*, *Future Med. Chem.*, 2011, **3**, 1513.
- [5] A. Esposito, D. D'Alonzo *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, **21**, 3353.
- [6] D. D'Alonzo, A. Guaragna *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2009, **16**, 473.
- [7] M. De Fenza, D. D'Alonzo, A. Esposito *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **175**, 63.
- [8] A. Esposito, D. D'Alonzo *et al.*, *Mar. Drugs*, 2020, **18**, 572.
- [9] E. De Gregorio, A. Esposito *et al.*, *Antibiotics*, 2020, **9**, 362.

L-Iminosugars as Novel Therapeutic Agents

Nowadays identification of novel antimicrobial agents is an urgent need to face with the global threat of the antibiotic-resistance. Herein we demonstrated the antibacterial and anti-inflammatory properties of unnatural L-iminosugars, suggesting their potential to act as novel therapeutics addressing both bacterial infections and inflammation.