

Titolo: Sviluppo e ottimizzazione di nuovi agonisti del recettore GPBAR1 utili nel trattamento dell'infiammazione intestinale e dei disordini metabolici

Gli acidi biliari svolgono un ruolo importante nell'assorbimento dei lipidi e delle vitamine liposolubili nel tratto gastrointestinale. Oltre alle loro funzioni primarie, essi si comportano come molecole segnale e ligandi endogeni di vari recettori e canali, in particolare il recettore nucleare del farnesoide X (FXR) e il recettore di membrana GPBAR1 (o TGR5). Quest'ultimo, appartenente alla superfamiglia dei recettori della rodopsina, è ampiamente espresso in vari tipi di cellule, quali colangiociti, cellule muscolari lisce della cistifellea, cellule intestinali, cellule nervose e cellule adipose brune. Il ruolo di GPBAR1 nelle malattie metaboliche ha suscitato da sempre interesse da parte della comunità scientifica.¹ Infatti, GPBAR1 è in grado di regolare diverse funzioni metaboliche ed enteroepatiche quali ad esempio il controllo dell'omeostasi del glucosio e del dispendio energetico ed esercita anche un ruolo protettivo nel tratto gastrointestinale attenuando i processi infiammatori. Per tali motivi, gli agonisti di GPBAR1 possono trovare applicazione nel trattamento di diverse malattie che vanno dal diabete mellito di tipo 2, alla steatoepatite non alcolica, alla colestasi e alle malattie infiammatorie intestinali (IBD). Tuttavia, l'uso di agonisti di GPBAR1 è limitato dagli effetti collaterali sistemici, come l'eccessivo riempimento della cistifellea o il blocco del suo svuotamento, il prurito e problemi cardiovascolari. Per tale motivo, la progettazione di molecole capaci di attivare GPBAR1 a livello intestinale e che non vengono assorbite a livello sistemico rappresenta un promettente approccio per ottenere farmaci utili nel trattamento del diabete mellito o nelle IBD.²⁻⁴ Ciò consente di raggiungere elevate concentrazioni di farmaco nell'intestino, riducendo al minimo gli effetti indesiderati.

Partendo da queste premesse, il presente progetto, altamente multidisciplinare, si focalizzerà sulla scoperta e l'ottimizzazione di nuovi agonisti intestinali di GPBAR1, in modo da limitare gli effetti collaterali sistemici ma contemporaneamente mantenendo l'effetto terapeutico, allo scopo di individuare nuovi farmaci per il trattamento di patologie ad alto impatto sociale con profili di sicurezza accettabili

1. *Nutrients* **2020**, 12, 3709

2. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3315

3. *RSC Med. Chem.*, **2021**, 12, 394–405

4. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 3, 1593