

Sviluppo di modulatori di target epigenetici

Col termine 'epigenetica' si indicano le modificazioni a carico del DNA e della cromatina che influenzano l'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA. Un numero sempre maggiore di evidenze scientifiche mette in correlazione il ruolo chiave di meccanismi epigenetici in patologie non oncologiche, tra le quali troviamo alcune malattie rare (ad es. fibrosi cistica, fibrosi polmonare idiopatica e retinopatie) e disturbi che coinvolgono la plasticità neurale, incluso il dolore neuropatico.

Il presente progetto di dottorato prevede lo sviluppo di modulatori epigenetici, con un focus particolare agli enzimi responsabili della metilazione del DNA e della metilazione/acetilazione di proteine istoniche e non istoniche (es. istone deacetilasi, METTL3 e G9a metiltransferasi). Il progetto di dottorato si avvarrà del background del gruppo di ricerca nello sviluppo di molecole estremamente potenti e selettive per una varietà di bersagli epigenetici. L'attività di dottorato sarà dedicata all'ottimizzazione di composti e all'identificazione di nuovi prototipi strutturali da avviare successivamente ad una transizione hit-to-lead. La disponibilità crescente di informazioni strutturali sui bersagli epigenetici e la possibilità di accesso ad un ampio numero di strutture co-cristallografiche di target epigenetici in complesso con una vasta gamma di modulatori, consentiranno di adottare efficaci strategie di progettazione structure-based, guidando, in tal modo, lo sviluppo di molecole potenti e selettive e dotate di un miglior profilo di sicurezza, da impiegare come nuove opzioni terapeutiche in diverse patologie. Un focus particolare sarà dedicato all'ottimizzazione delle proprietà ADME + T per i composti più promettenti, che saranno utilizzati per studi di proof-of-concept *in vitro* ed *in vivo* su modelli rilevanti di patologia, avvalendosi di collaborazioni sia accademiche che industriali. Al fine di ampliare lo spazio chimico da esplorare per l'identificazione di nuovi modulatori epigenetici, sarà privilegiato l'utilizzo di tecnologie innovative per migliorare l'efficienza sintetica e la scalabilità, riducendo al contempo l'impatto ambientale.