

## Discovery di potenti e selettivi Direct Antiviral Agents (DAA).

La recente pandemia COVID-19 ha purtroppo dimostrato le conseguenze devastanti di una infezione virale altamente trasmissibile causando più di 750.000.000 di infezioni e 7.000.000 di decessi, e un danno socio economico a livello mondiale senza precedenti. La pandemia ha inoltre reso consapevole la comunità scientifica e non dell'importanza di ampliare le conoscenze scientifiche sui virus, la loro patogenicità e soprattutto lo sviluppo di nuovi antivirali in grado di arrestare la replicazione dei virus e la loro trasmissione. In particolare è fondamentale mettere in atto strategie di Drug Discovery atte a sviluppare antivirali in grado di inibire famiglie di virus come ad esempio i Flavi virus, coronavirus ect in modo da ampliare l'arsenale dei farmaci a disposizione per nuove possibili pandemie emergenti. Tutti i virus codificano enzimi e proteine essenziali alla loro replicazione che non hanno una corrispondenza nell'uomo. Questi target virali specifici sono i target ideali per sviluppare degli antivirali che come meccanismo di azione inibiscono questi enzimi o le interazioni proteina-proteina specifiche. La selettività di azione sui target virali si accompagna ad una ridotta tossicità per l'ospite, garantendo un profilo di sicurezza molto alto. Il presente progetto si fonda sul design sintesi e caratterizzazione di molecole attive sui targets essenziali virali, quali ad esempio proteasi, elicasi e polimerasi. Particolare attenzione verrà dedicata a scegliere targets che hanno una elevata omologia strutturale tra diversi virus nel sito catalitico o allosterici, o di riconoscimento per il PPI. Questo per poter sviluppare pan virus inibitori come nel caso delle proteasi di diversi Corona virus (1,2). Il progetto prevede il design e la sintesi di composti utilizzando tutte le moderne tecniche di design, sintesi organica con particolare preferenza a quelle green, tutte le procedure di purificazione e caratterizzazione strutturale, test enzimatici e antivirali in strutture BLS3 di partner del progetto, e di scale up dei composti interessanti per supportare gli esperimento in vivo su modelli animale per il proof of concept di efficacia, di tossicità acuta e cronica condotte in animal facility BLS3 dell'OSR . Infine, saranno parte integrante studi di stabilità e formulazione per poter traslare il candidato preclinico alle fase avanzate di sviluppo

1) Targeting SARS-CoV-2 proteases and polymerase for COVID-19 treatment: state of the art and future opportunities. Cannalire, R., Carmen Cerchia, C., Beccari, A. R., Di Leva, F. S., Summa, V. *J. Med. Chem.* 2022, 65, 4, 2716–2746. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01140

2) *Broad-spectrum coronavirus 3C-like protease peptidomimetic inhibitors effectively block SARS-CoV-2 replication in cells: Design, synthesis, biological evaluation, and X-ray structure determination.*

Stefanelli, I.; Corona, A.; Cerchia, C.; Cassese, E.; Improta, S. Costanzi, E.; Pelliccia, S.; Morasso, S.;

Esposito, F.; Paulis, A.; Scognamiglio, S.; Di Leva, F. S.; Storici, P.; Brindisi, M.; Tramontano, E.;

Cannalire, R.; Summa, V. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. - ISSN 1768-3254.

- 253:(2023), p. 115311. [DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115311]