

## Progettazione e sintesi di analoghi strutturali di composti naturali come potenziali agenti anti-infiammatori e antitumorali

I prodotti naturali (NPs) costituiscono un'ampia classe di composti caratterizzati da elevata diversità, complessità e originalità strutturale e rappresentano una inesauribile fonte di ispirazione per la progettazione razionale di nuovi farmaci [1, 2]. Le strutture che caratterizzano i composti naturali possono essere dei validi punti di partenza per lo sviluppo di nuovi farmaci. A titolo di esempio, recenti studi riguardanti le applicazioni farmacologiche di metaboliti secondari di origine naturale, hanno dimostrato la possibile applicazione del tanshinone nell'infiammazione, in particolare in patologie neurodegenerative come il Parkinson o le malattie di Alzheimer [3, 4] e del peptide marino petrocidina come possibile agente antitumorale [5].

Il presente progetto di dottorato ha una struttura multidisciplinare includendo tutte le fasi della scoperta di un nuovo farmaco: progettazione, sintesi totale, studi di SAR e dell'interazione molecolare ligando/enzima, e valutazione farmacologica *in vitro*, allo scopo di sviluppare derivati con migliori profili di potenza/selettività verso specifici target coinvolti nell'infiammazione e nel cancro. I principali target che verranno presi in considerazione in questo progetto di ricerca sono il modulatore epigenetico BRD9 (bromodomain containing 9) [6], finora poco studiato, e alcuni enzimi a valle della cascata dell'acido arachidonico quali mPGES-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1) [7] e sEH (soluble epoxide hydrolase) [8]. Grazie alla collaborazione con partner esterni, verranno progettati nuovi composti di ispirazione naturale che verranno poi sintetizzati nei nostri laboratori utilizzando procedure sintetiche ottimizzate, innovative e all'avanguardia e, ove possibile, metodologie di sintesi rapide, sostenibili ed ecocompatibili. In particolare, partendo da composti naturali quali ad esempio la viridicatina, la petrocidina e il tanshinone, che si prestano a molteplici modifiche chimiche e sono dotati di promettenti attività farmacologiche, verranno sviluppate ampie librerie di derivati semisintetici che saranno ulteriormente ottimizzati valutando le proprietà ADME e sui composti più interessanti verrà effettuata una più ampia sperimentazione farmacologica.

1. Davison, E.K., Brimble, M.A., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2019**, *52*, 1-8.
2. Atanasov, A.G., Zotchev, S.B., Dirsch, V.M., Supuran, C.T., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *20*, 200-216.
3. Maione, F., Piccolo, M., De Vita, S., Chini, M.G., Cristiano, C., De Caro, C., Lippiello, P., Miniaci, M.C., Santamaria, R., Irace, C., De Feo, V., Calignano, A., Mascolo, N., Bifulco, G., *Pharmacol. Res.* **2018**, *129*, 482-490.
4. Saviano, A.; De Vita, S.; Chini, M.G.; Marigliano, N.; Lauro, G.; Casillo, G.M.; Raucci, F.; Iorizzi, M.; Hofstetter, R.K.; Fischer, K.; et al., *Biomolecules* **2022**, *12*, 99.
5. Cheng, C., Othman, E.M., Stopper, H., Edrada-Ebel, R., Hentschel, U., Abdelmohsen, U.R., *Mar. Drugs* **2017**, *15*, 383.
6. Colarusso, E.; Gazzillo, E.; Boccia, E.; Giordano, A.; Chini, M.G.; Bifulco, G.; Lauro, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200868.
7. Potenza, M.; Sciarretta, M.; Chini, M.G.; Saviano, A.; Maione, F.; D'Auria, M.V.; De Marino, S.; Giordano, A.; Hofstetter, R.K.; Festa, C.; Werz, O.; Bifulco, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *224*:113693.
8. Gazzillo, E.; Terracciano, S.; Ruggiero, D.; Potenza, M.; Chini, M.G.; Lauro, G.; Fischer, K.; Hofstetter, R.K.; Giordano, A.; Werz, O., et al. *Molecules* **2022**, *27*, 3866.