

Fragment-Based Ligand and Drug Discovery (FBLDD) tramite prodotti naturali marini per combattere l'insulino resistenza e i disturbi infiammatori associati alla sindrome metabolica

Lo scopo di questo progetto di ricerca è sfruttare la diversità chimica associata ai prodotti naturali marini (MNP) per la scoperta di nuovi lead per ridurre i principali fattori di rischio, in particolare l'insulino-resistenza e l'obesità, che promuovono lo sviluppo della sindrome metabolica e le complicanze, anche infiammatorie, del diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Queste patologie sono caratterizzate da un elevato tasso di ospedalizzazione e mortalità e rappresentano un importante fattore di comorbidità per le infezioni virali respiratorie. I prodotti naturali marini possono anche essere utili come punti di partenza biologicamente validati per la progettazione di librerie mirate che possono fornire ligandi con migliori proprietà farmacologiche.^{1,2} In questo contesto, complesse strutture naturali fornite dal mondo marino saranno utilizzate come materiale di partenza e/o di guida per la generazione di set di frammenti sintetici con sottostrutture bioattive uniche dal punto di vista strutturale che conservano solo alcune parti della struttura originaria degli MNP, modificandone altre. Nel dettaglio, questo progetto mira all'esplorazione dello spazio chimico biologicamente rilevante degli MNP attraverso uno studio di Fragment-Based Ligand and Drug Discovery (FBLDD)³ per consentire la scoperta di piccole molecole che legano/modulano bersagli specifici coinvolti nell'insorgenza del DMT2 e delle sue complicanze croniche. Questo approccio presenta diversi vantaggi rispetto ai processi di high-throughput screening ed è una strategia interessante per la scoperta di farmaci basati su specifici target. L'obiettivo principale del progetto di ricerca, quindi, è lo sviluppo di nuovi ligandi antidiabetici e antinfiammatori multitarget in grado di legare efficientemente specifiche e selezionate proteine bersaglio (ad esempio PTP1B, aldoso reduttasi, 15-lipossigenasi-1 umana, α -glucosidasi). Le attività di ricerca che saranno svolte al dipartimento di Farmacia comprendono l'isolamento di nuove molecole da fonti marine, la loro manipolazione chimica, la creazione di piccole librerie chimiche per studi SAR nonché la loro caratterizzazione chimica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Hanby A. R., Troelsen N.S., Osberger T. J., Kidd S. L., Mortensen K. T., Spring D. R. Fsp³-rich and diverse fragments inspired by natural products as a collection to enhance fragment-based drug discovery. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 2280-2283.
2. Casertano M., Genovese M., Piazza L., Balestri F., Del Corso A., Vito A., Paoli P., Santi A., Imperatore C., Menna M. Identifying Human PTP1B Enzyme Inhibitors from Marine Natural Products: Perspectives for Developing of Novel Insulin-Mimetic Drugs. *Pharmaceuticals* **2022**, 15, 325.
3. Li Q. Application of Fragment-Based Drug Discovery to Versatile Targets. *Front Mol Biosci.* **2020**, 7, 180.