

Progettazione, sintesi, caratterizzazione chimico-fisica e valutazioni biologiche di nuovi farmaci per il trattamento di malattie a base infiammatoria.

L'infiammazione acuta o cronica è una risposta naturale dell'organismo contro agenti patogeni e stimoli dannosi. L'infiammazione acuta è un meccanismo tipico dell'immunità innata che persiste solo per un breve periodo. L'infiammazione cronica, invece, è un'infiammazione a lungo termine che si verifica quando la condizione pro-infiammatoria persiste. Questo stato patologico può innescare diversi tipi di malattie croniche, tra cui cancro, malattie cardiovascolari e malattie neurologiche e si realizza attraverso la disregolazione di varie vie di segnalazione. Prendere di mira queste vie di segnalazione ha un alto potenziale nella prevenzione e nel trattamento di queste malattie croniche.

Spesso, i farmaci disponibili mancano di specificità e si diffondono casualmente all'interno delle cellule. Di conseguenza, risultano inefficaci e causano molti effetti collaterali. Poiché molte malattie a base infiammatoria comportano contemporaneamente l'interruzione di più vie di segnalazione, la polifarmacoterapia è l'approccio corrente utilizzato per trattarle. Tale approccio consiste nell'assunzione cronica di diversi farmaci; questi non sempre si rivelano efficaci per un trattamento appropriato. Inoltre, la somministrazione di cocktail di farmaci ha molti limiti farmacocinetici e farmacodinamici.

Alla luce di ciò, l'obiettivo della presente proposta di ricerca è la progettazione, sintesi e caratterizzazione chimico-fisica di nuovi potenziali farmaci multi-bersaglio.

La coniugazione di più sottostrutture farmacologicamente attive è un approccio utile per generare una varietà di strutture ibride in grado di agire contro molteplici target. Allo stesso tempo, verrà adottata la strategia del profarmaco volta a migliorare i profili farmacocinetici, farmacodinamici e tossicologici di farmaci già noti.

L'ottimizzazione della strategia sintetica sarà condotta, ove possibile, secondo i principi della chimica verde e mediante l'applicazione di tecniche ad alta efficienza energetica (microonde ed ultrasuoni).

Ibridi e profarmaci con un profilo fisico-chimico promettente saranno poi testati in modelli in-vitro e in-vivo e allo stesso tempo saranno oggetto di studi computazionali.

Sodano, F., Cristiano, C., Rolando, B., Marini, E., Lazzarato, L., Cuzzo, M., Albrizio, S., ... & Rimoli, M. G. (2022). Galactosylated Prodrugs: A Strategy to Improve the Profile of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pharmaceuticals*, 15(5), 552.

Melisi, D., Curcio, A., Luongo, E., Morelli, E., & Grazia Rimoli, M. (2011). D-Galactose as a vector for prodrug design. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(18), 2288-2298.