

**Tutor:** Bruno PAGANO (PO - SSD CHIM/02)

**Co-tutor:** Mariateresa Giustiniano (PA - SSD CHIM/08)

**Titolo:** Sequenze di DNA formanti G-quadruplex multimeriche: dalla caratterizzazione allo sviluppo di ligandi specifici

Nelle cellule umane, gli acidi nucleici possono assumere una varietà di strutture secondarie non canoniche che controllano importanti funzioni biologiche. Una di queste è la struttura a quadrupla elica o G-quadruplex (G4), che è una struttura transiente formata da sequenze di DNA e RNA ricche di guanina. Queste sequenze possono adottare diverse conformazioni, rendendo le G4 strutture altamente polimorfiche. Sequenze lunghe di DNA in grado di formare più strutture G4 (chiamate G4 multimeriche), sono ancora più complesse, in quanto possono dare origine a strutture di ordine superiore in cui le diverse unità di G4 possono interagire tra loro. Negli ultimi anni, è stato dimostrato che sequenze di DNA in grado di formare più strutture G4 svolgono un ruolo chiave nella protezione o nella rottura della cascata patogena di varie malattie, come il cancro e le neuropatie. Tale evidenza le ha rese un argomento di ricerca di grande rilievo e un obiettivo interessante per la progettazione di farmaci. Pertanto, l'argomento di ricerca di questo progetto di dottorato è lo studio della struttura, delle proprietà conformazionali e della stabilità di G4 multimeriche mediante metodologie biofisiche. Questo progetto ha come scopo anche lo sviluppo di ligandi in grado di mirare in modo specifico alle G4 multimeriche con alta affinità e selettività, nonché aventi una minore tossicità e una maggiore funzionalità rispetto ai farmaci tradizionali che agiscono sul DNA. Tali potenziali farmaci saranno sviluppati attraverso l'applicazione di approcci sintetici ecosostenibili e innovativi come metodologie fotocatalitiche che sfruttano luce visibile e/o reazioni multicomponente (MCRs). Queste ultime sono ben note per la loro elevata economia atomica, facilità di esecuzione e abilità di esplorare un grande spazio chimico sia in termini di complessità che di diversità. D'altra parte, il largo scopo, la robustezza e la chemo-selettività offerta dalla fotocatalisi con luce visibile consentirebbe una manipolazione *site-selective* e *late-stage* di strutture complesse come noti ligandi bioattivi e prodotti naturali, accelerando in tal modo l'identificazione di *hit/lead compounds* e di *tools* farmacologici. Inoltre, una combinazione di esperimenti biofisici e biologici sarà impiegata per ottenere informazioni sulle proprietà dei potenziali farmaci sviluppati.

La lunga esperienza e competenza dei tutor nel campo delle strutture non canoniche del DNA e nello sviluppo di loro ligandi, nonché gli adeguati finanziamenti ottenuti (progetto AIRC id. 24590 a B.P., PRIN 2022 prot. 2022SP38PS a B.P., e PRIN 2022 prot. 202279575W a M.G.), garantiranno al/alla dottorando/a un percorso di formazione che porterà a una conoscenza ampia e a una solida preparazione interdisciplinare.