



**Università degli Studi di Napoli Federico II**  
**Dipartimento di Farmacia**  
*Dottorato di Ricerca in Scienza del Farmaco*  
*XL Ciclo*



**PEPTIDI PER IL TARGETING DI STRUTTURE NON CANONICHE DEGLI ACIDI NUCLEICI IN CELLULE TUMORALI E PATOGENI**

Tutor: Prof.ssa Jussara Amato e Co-tutor: Dott. Francesco Merlino

Il DNA e l'RNA possono formare diverse strutture secondarie non canoniche oltre alla classica doppia elica. Una struttura che ha ricevuto molta attenzione negli ultimi anni è la G-quadruplex (G4). Questa è una struttura a quattro filamenti formata da tetradi di guanina. Le G4 possono formarsi sia in vivo che in vitro, influenzando la replicazione e la trascrizione del DNA, rendendole attraenti bersagli per terapie anticancro. Recenti ed interessanti studi hanno rivelato ruoli importanti per le strutture G4 in diversi microrganismi patogeni per l'uomo. È interessante notare che le G4 sono presenti in microrganismi che provengono da diversi regni – batteri, protozoi e virus – e facilitano l'evasione immunitaria in modi diversi. In particolare, le G4 sono state implicate nei sistemi di variazione antigenica di batteri e protozoi, nonché nel silenziamento di almeno due importanti virus umani: il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e il virus di Epstein-Barr (EBV). Pertanto, patogeni molto diversi tra loro possono usare i motivi G4 per controllare le dinamiche del DNA/RNA in modi rilevanti per i comuni fenotipi di virulenza.

I peptidi offrono la versatilità necessaria per un approccio di successo alla scoperta di farmaci. Oltre ad essere biologicamente attivi, alcuni peptidi sono anche eccellenti vettori per il delivery di farmaci ai loro bersagli. Il loro uso come terapeutici mirati a DNA/RNA è un'area di ricerca entusiasmante con grandi promesse per il futuro, in particolare nelle terapie anticancro e antimicrobiche.

Pertanto, l'argomento di ricerca di questa proposta di dottorato riguarda la progettazione, sintesi e caratterizzazione di nuovi peptidi (sia naturali che chimicamente modificati) in grado di legare le strutture G4 con alta affinità e selettività, e la valutazione della loro attività biologica. Il progetto si potrà inserire nelle tematiche del Progetto di Eccellenza TRAVEL, poiché prevede l'identificazione e la validazione di nuovi target farmacologici, oltre allo sviluppo di farmaci a base peptidica. Questa attività è in linea con l'obiettivo principale del progetto TRAVEL, che è quello di promuovere l'innovazione e l'eccellenza nella ricerca e nello sviluppo di nuove terapie.

L'esperienza dei tutor nella sintesi chimica e caratterizzazione di potenziali agenti terapeutici, nonché nello studio delle loro interazioni con i bersagli, fornirà al dottorando un percorso di formazione completo e di alto livello. La lunga e fruttuosa collaborazione scientifica dei tutor in tale ambito (Nucleic Acids Res. 2024 doi: 10.1093/nar/gkae471; Int. J. Biol. Macromol. 2023 doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126749) rafforza ulteriormente questa opportunità. L'accesso a fondi di ricerca (PRIN PNRR 2022 id. P20223RKJ7 a J.A., PRIN 2022 id. 202242MEP7 e PRIN PNRR id. P20225ZAMB a F.M.) garantirà un adeguato supporto finanziario per lo svolgimento delle attività di ricerca e formazione.