



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



**SVILUPPO DI AGONISTI DEI RECETTORI DEGLI ACIDI BILIARI PER IL TRATTAMENTO DEI DISORDINI ENTEROEPATICI E METABOLICI**

Tutor: Carmen Festa e Co-tutor: Simona De Marino

Gli acidi biliari svolgono un ruolo importante nell'assorbimento dei lipidi e delle vitamine liposolubili nel tratto gastrointestinale. Oltre alle loro funzioni primarie, agiscono come molecole segnale e ligandi endogeni di vari recettori e canali, in particolare del recettore nucleare del farnesoide X (FXR) e del recettore di membrana GPBAR1 (o TGR5). La regolazione esogena di tali target rappresenta una strategia promettente per il trattamento dei disordini enteroepatici e metabolici.

Il presente progetto di dottorato ha come obiettivo lo sviluppo di nuovi agonisti di tali recettori, con un focus particolare a composti capaci di agire selettivamente a livello intestinale con limitati effetti sistemici.

L'attività di dottorato sarà dedicata all'ottimizzazione di composti già sviluppati precedentemente e all'identificazione di nuovi chemotipi capaci di modulare FXR e/o GPBAR1. La sintesi di tali molecole sarà condotta utilizzando procedure sintetiche ottimizzate, innovative e all'avanguardia e, ove possibile, metodologie di sintesi rapide, sostenibili ed ecocompatibili.

Il presente progetto ha una struttura altamente multidisciplinare includendo tutte le fasi della scoperta di un nuovo farmaco: progettazione razionale, sintesi totale, studi di SAR e dell'interazione molecolare ligando/recettore, e valutazione farmacologica in vitro, allo scopo di sviluppare nuove molecole con migliori profili di potenza/selettività verso i due recettori coinvolti nei disordini intestinali e metabolici. Ad esempio, partendo da composti precedentemente sintetizzati dal gruppo di ricerca e già sottoposti a trials clinici, come BAR501 e BAR502, verranno sviluppati nuovi derivati sintetici al fine di ottenere composti "gut-restricted", prestando particolare attenzione alla valutazione delle proprietà ADME. Sui composti più promettenti verrà effettuata una più ampia sperimentazione farmacologica.

La lunga esperienza e competenza del gruppo di ricerca nella progettazione e sintesi di composti sia steroidici che non steroidici, e le collaborazioni farmacologiche attive, garantiranno al/alla dottorando/a un percorso formativo completo.

Gli obiettivi di questo progetto, in linea con quelli del Cluster 1 Health del PNRR, che mirano a migliorare e proteggere la salute e il benessere delle persone, sono finalizzati allo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento di patologie per le quali non esistono ancora terapie efficaci.