



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



**MOLECULAR AND PHARMACOLOGICAL REPURPOSING OF A NEW CLASS OF ORAL ANTIDIABETIC DRUGS
TARGETING CARDIOMETABOLIC DISEASES.**

Tutor: Prof.ssa Mariarosaria Bucci (PO); Co-tutor: Prof.ssa Elisabetta Panza (PA)

La sindrome metabolica (MS) è un insieme di fattori di rischio interconnessi che aumentano la probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2 e altre patologie. Questa complessa condizione è caratterizzata da obesità, ipertensione, iperglicemia, dislipidemie e resistenza all'insulina. Negli ultimi anni, l'incidenza di MS è aumentata drammaticamente a causa dell'incremento di diabete e obesità. Nonostante molte siano le opzioni terapeutiche disponibili, l'identificazione di bersagli molecolari alternativi/adiuvanti per gestire questa condizione multi-sfaccettata è ancora oggetto di ricerca. Gli inibitori del co-trasportatore 2 di sodio-glucosio sono dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti. Essi inibiscono il riassorbimento renale di glucosio e sodio nel tubulo contorto prossimale, aumentando l'escrezione del glucosio e diminuendo la glicemia, indipendentemente dall'azione dell'insulina. Un'altra classe di farmaci ipoglicemizzanti è rappresentata dagli incretino-mimetici. Tali farmaci stimolano il rilascio di insulina mediante il legame con i recettori del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1), un ormone incretinico. Numerose evidenze suggeriscono che entrambe le classi di farmaci antidiabetici abbiano effetti benefici in pazienti affetti da malattie cardiometaboliche, indipendentemente dalla loro azione ipoglicemizzante. Pertanto, questo progetto valuterà i meccanismi molecolari alla base dell'effetto benefico di questi farmaci nell'insufficienza multiorgano (muscolo scheletrico, rene, cuore, vasi) associata alla MS. A tal fine saranno utilizzati approcci in vitro, ex vivo ed in vivo, abbinati ad analisi trascrittomiche, proteomiche e di modificazioni post-traduzionali. L'insufficienza multiorgano causata dalla MS sarà valutata sia in modelli murini geneticamente modificati di MS che in modelli di MS indotti da una dieta ad alto contenuto di grassi. Inoltre, saranno utilizzate strategie di silenziamento genico e/o trattamenti farmacologici selettivi per geni e/o proteine alterati correlati all'insufficienza multiorgano associata alla MS.

Bibliografia:

- Boshchenko et al., Peptides Are Cardioprotective Drugs of the Future: The Receptor and Signaling Mechanisms of the Cardioprotective Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Int J Mol Sci.* 2024. doi: 10.3390/ijms25094900.
- Cappetta D. et al., Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium. *Pharmacol Res.* 2020 doi: 10.1016/j.phrs.2020.104781.
- Natale F et al., Semaglutide in Cardiometabolic Diseases: SELECTing the Target Population *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024. doi: 10.3390/jcdd11050145.
- Preda A et al., SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res.* 2024. doi: 10.1093/cvr/cvae047
- Yankah RK et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Cardiovascular Protection Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Diabetes Res.* 2024. doi: 10.1155/2024/9985836.