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

Titolo: Studio di progettazione di sintesi di nuovi agenti terapeutici per infezioni virali acute e croniche

Il progetto si colloca nel contesto del Horizon Europe framework program, dal titolo "Antiviral Therapeutics for Rapid Response Against Pandemic Infectious Diseases- Avithrapid"*

L'evoluzione umana è stata costellata da pandemie causate da virus che ne hanno segnato in modo profondo il suo corso, esempio rilevante è la più recente pandemia COVID-19 che ha causato più di 7.000.000 di decessi e danni economici incalcolabili. A causa di questi eventi catastrofici, la comunità scientifica e la società hanno preso atto dell'importanza di sviluppare nuovi agenti terapeutici in grado di arrestare la replicazione dei virus e la loro trasmissione. Mentre in passato le terapie antivirali erano focalizzate sulla ricerca di un singolo agente terapeutico per un singolo virus, oggi, alla luce di quanto è accaduto o sta ancora accadendo, si cerca di sviluppare antivirali in grado di inibire famiglie di virus, come ad esempio i Flavivirus e i Coronavirus (1,2), al fine di identificare un arsenale di farmaci disponibili per infezioni attuali e per le future possibili pandemie emergenti. Le strategie di "Antiviral Drug Discovery" sono quindi cambiate; in particolare lo studio preliminare delle similarità strutturali degli enzimi virali essenziali alla replicazione ha acquisito un'importanza primaria nel disegnare nuovi agenti. Si prediligono enzimi virali essenziali altamente conservati nelle varie famiglie che non hanno corrispondenza con proteine umane, in modo da ottenere agenti ad ampio spettro con dotati di alta selettività e bassa tossicità per l'ospite. Il presente progetto si fonda sul design di molecole in grado di interagire con enzimi essenziali virali altamente conservati nelle diverse famiglie. La progettazione sarà accompagnata ad un'attenta analisi della fattibilità sintetica delle molecole e della loro potenziale produzione in scala sintetica multigrammo. Le procedure sintetiche utilizzeranno tutte le moderne tecniche di sintesi organica con particolare attenzione alla chimica green, organocatalisi, sintesi in fase solida, l'uso di reagenti supportati, flow chemistry e microwaves assisted process. Inoltre, le sintesi saranno affiancate da studi di ottimizzazione e caratterizzazione di sottoprodotti associati alla sintesi delle molecole più interessanti e che, quindi, necessitano anche di una revisione del protocollo sintetico ai fini di uno scale up efficiente. La caratterizzazione strutturale sarà effettuata con tutte le moderne tecniche analitiche quali NMR, UPLC-MS, HPLC MS-MS. Il progetto prevede collaborazioni con altri laboratori partners del consorzio responsabili dei test enzimatici e antivirali in strutture BLS3-4, per lo studio ADME-PK a supporto di esperimenti in vivo su modelli animale per il proof of concept di efficacia, di tossicità acuta e cronica condotte in animal facility BLS3-4. Inoltre sono coinvolti IRCSS, big Pharma e enti di ricerca interazionali responsabili di trial clinici. Infine, saranno parte integrante delle attività da svolgere studi di stabilità e formulazione per poter progredire il candidato preclinico alle fasi avanzate di sviluppo. Le attività progettuali ricadranno nell'area di intervento del progetto AVITHRAPID in particolare nel WP1.

Tutor Unina: Prof. Vincenzo Summa

CoTutor Unina: Prof.ssa Margherita Brindisi

1) Targeting SARS-CoV-2 proteases and polymerase for COVID-19 treatment: state of the art and future opportunities. Cannalire, R., Carmen Cerchia, C., Beccari, A.R., Di Leva, F.S., Summa, V. J. Med. Chem. 2022, 65, 4, 2716–2746. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01140

2) Broad-spectrum coronavirus 3C-like protease peptidomimetic inhibitors effectively block SARS-CoV-2 replication in cells: Design, synthesis, biological evaluation, and X-ray structure determination. Stefanelli, I.; Corona, A.; Cerchia, C.; Cassese, E.; Improta, S. Costanzi, E.; Pelliccia, S.; Morasso, S.; Esposito, F.; Paulis, A.; Scognamiglio, S.; Di Leva, F. S.; Storici, P.; Brindisi, M.; Tramontano, E.; Cannalire, R.; Summa, V. Eur. J. Med. Chem - ISSN 1768-3254. - 253:(2023), p. 115311. [DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115311]

*https://avithrapid.eu/