



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



METALLOFARMACI COME MODULATORI DELL'AGGREGAZIONE DEL B-AMILOIDE NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Tutor Daniela Marasco e Co-tutor Lucia Falcigno

I metallofarmaci hanno una vasta gamma di applicazioni cliniche nel cancro e nelle malattie infiammatorie e più recentemente sono stati proposti come nuovi e selettivi neurofarmaci [1]. Le malattie neurodegenerative (NDD) implicano l'aggregazione amiloide delle proteine che porta a stati fibrillari e alla formazione di placche. Scoprire come gli agenti modulanti interagiscono con l'amiloide e modificano il suo processo di aggregazione può fornire opportunità per lo sviluppo di terapie [2] poiché la modulazione della crescita fibrillare può regolare la dimensione finale e la forma degli assemblati non covalenti [3]. Nel dettaglio, i complessi dei metalli di transizione mostrano caratteristiche uniche e i metallofarmaci si sono dimostrati in grado di interferire con l'aggregazione amiloide: i composti di Pt, Pd, Au e Ru modulano le prime fasi dell'aggregazione amiloide [4-5] [6]. In questo progetto, la capacità dei complessi metallici di modulare l'aggregazione di sistemi amiloidi modello sarà ulteriormente studiata per renderli selettivi verso i diversi sistemi amiloidi [7] [5] [8]. La progettazione, la sintesi e la caratterizzazione funzionale e strutturale saranno effettuate mediante diverse tecniche spettroscopiche (fluorescenza, UV-vis e spettrometria di massa) e microscopiche (microscopia elettronica a scansione e microscopia confocale). La progettazione e la caratterizzazione dei complessi metallici e dei polipeptidi amiloidi sarà seguita da saggi di legame biochimico in vitro e indagini SAR, anche attraverso studi NMR. Ulteriori ottimizzazioni successive verranno effettuate in linee cellulari modello delle NDD (come SHSY5) per valutarne gli effetti e dettagliarne i meccanismi d'azione (MOA).

- [1] H.Y. Khan, A. Ahmad, M.N. Hassan, Y.H. Khan, F. Arjmand, R.H. Khan, Advances of metallodrug-amyloid β aggregation inhibitors for therapeutic intervention in neurodegenerative diseases: Evaluation of their mechanistic insights and neurotoxicity, *Coordination Chemistry Reviews* 501 (2024) 215580.
- [2] K.L. Stewart, S.E. Radford, Amyloid plaques beyond A β : a survey of the diverse modulators of amyloid aggregation, *Biophysical reviews* 9(4) (2017) 405-419.
- [3] L. Zhu, Y. Song, P.-N. Cheng, J.S. Moore, Molecular design for dual modulation effect of amyloid protein aggregation, *Journal of the American Chemical Society* 137(25) (2015) 8062-8068.
- [4] S. La Manna, M. Leone, I. Iacobucci, A. Annuziata, C. Di Natale, E. Lagreca, A.M. Malfitano, F. Ruffo, A. Merlino, M. Monti, Glucosyl platinum (II) complexes inhibit aggregation of the C-terminal region of the A β peptide, *Inorganic Chemistry* 61(8) (2022) 3540-3552.
- [5] D. Florio, A.M. Malfitano, S. Di Somma, C. Mugge, W. Weigand, G. Ferraro, I. Iacobucci, M. Monti, G. Morelli, A. Merlino, D. Marasco, Platinum(II) O,S Complexes Inhibit the Aggregation of Amyloid Model Systems, *Int J Mol Sci* 20(4) (2019).
- [6] S. La Manna, V. Roviello, F. Napolitano, A.M. Malfitano, V. Monaco, A. Merlino, M. Monti, K. Kowalski, Ł. Szczupak, D. Marasco, Metal-Complexes Bearing Releasable CO Differently Modulate Amyloid Aggregation, *Inorganic Chemistry* (2023).
- [7] S. La Manna, C. Di Natale, V. Panzetta, M. Leone, F.A. Mercurio, I. Cipollone, M. Monti, P.A. Netti, G. Ferraro, A. Terán, A Diruthenium Metallodrug as a Potent Inhibitor of Amyloid- β Aggregation: Synergism of Mechanisms of Action, *Inorganic Chemistry* 63(1) (2023) 564-575.

Il progetto descritto è parte del Progetto dal titolo:

"National Recovery and Resilience Plan (NRRP), project MNESYS (PE0000006) – A Multiscale integrated approach to the study of the nervous system in health and disease (DN. 1553 11.10.2022)