

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO
CICLO XLI**

Tutor: Vincenzo Summa

Co-tutor: Margherita Brindisi

TITOLO DEL PROGETTO: Progettazione e sintesi di nuovi agenti contro i batteri resistenti

Descrizione del progetto (max 300 parole)

Gli antibiotici β -lattamici rientrano tra i farmaci maggiormente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento delle infezioni batteriche. Tuttavia, la loro efficacia è seriamente minacciata dalla diffusione della resistenza antimicrobica (AMR). L'AMR rappresenta oggi una emergenza di livello mondiale, ed è potenzialmente candidata a divenire una delle principali cause di morte nel 2050. Tra i meccanismi di resistenza più rilevanti rientra l'espressione delle β -lattamasi, enzimi in grado di idrolizzare l'anello β -lattamico degli antibiotici β -lattamici, generando in tal modo metaboliti incapaci di legare le transpeptidasi. La produzione di β -lattamasi, in particolare le metallo- β -lattamasi (MBL), compromette significativamente l'attività di questi antibiotici. Nonostante i progressi nello sviluppo di inibitori delle β -lattamasi a serina (SBL), nessun inibitore MBL è attualmente disponibile nella pratica clinica. [1,2] L'obiettivo del progetto di dottorato sarà la progettazione e la sintesi di inibitori ad ampio spettro di SBL e MBL. L'attività di dottorato sarà dedicata all'ottimizzazione di composti hit proprietari recentemente identificati [3], nonché all'identificazione di nuovi prototipi da avviare nella transizione hit-to-lead. Approcci standard di chimica organica e metodologie sintetiche sviluppate ad hoc saranno sfruttati per la costruzione di motivi strutturali specifici, sfruttando laddove necessario, condizioni di reazione in flusso continuo. La possibilità, attraverso collaborazioni consolidate, di valutare i composti *in vitro* su diverse isoforme di SBL e MBL consentirà cicli efficienti di progettazione, sintesi e valutazione biologica. Dopo studi dettagliati di relazioni struttura-attività, i composti più performanti saranno valutati per la loro attività sinergica in combinazione con antibiotici β -lattamici su isolati clinici produttori di SBL e MBL. Studi computazionali aiuteranno anche a chiarire l'interazione dei composti a livello molecolare verso isoforme selezionate di SBL e MBL. Verrà inoltre perseguita l'ottimizzazione ADME + T dei composti al fine di identificare candidati promettenti da saggiare in modelli rilevanti di infezione *in vivo* disponibili presso i nostri collaboratori.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Mojica M.F., Rossi M.A., Vila A.J., Bonomo R.A. *Lancet Infect. Dis.* **2022**, 22, e28-e34.
[2] Lima L.M, da Silva B. N. M., Barbosa G., and Barreiro E. *J Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 208, 112829.
[3] Summa V., Brindisi. M. *et al, J. Med. Chem.* **2025**, manoscritto in fase di revisione finale.

FONDI

- MUR PNRR Extended Partnership initiative on Emerging Infectious Diseases (Project no. PE00000007, INF-ACT).
- Fondi di collaborazione con aziende Prof Summa
- E63C22000940007 AvithRapid