

SINTESI ED ATTIVITA' DI INIBITORI DEL PROTEASOMA

Il proteasoma è una proteasi multi-catalitica, componente essenziale della via metabolica ubiquitina-proteasoma (UPP), adibita alla degradazione proteica nelle cellule eucariote. Fondamentali funzioni cellulari sono legate alla degradazione di proteine coinvolte in processi quali ciclo cellulare e differenziazione, apoptosi e generazione, e regolazione di fattori di trascrizione. Considerando il ruolo cruciale del proteasoma, molti composti naturali e sintetici sono stati valutati quali inibitori del complesso multi-catalitico. Studi in vitro ed in vivo hanno dimostrato che inibitori del proteasoma esplicano attività anti-proliferativa e pro-apoptotica nei confronti di tumori solidi ed ematologici. Altre molecole in grado di inibire l'enzima sono state testate nei confronti di importanti patologie inerenti i processi infiammatori e la risposta immunitaria.

OBIETTIVI

Il lavoro è rivolto alla sintesi di nuovi inibitori potenti e selettivi del proteasoma, dotati di caratteristiche farmacocinetiche favorevoli, potenzialmente applicabili a nuovi protocolli terapeutici. Il progetto rappresenta l'estensione di precedenti studi che hanno riguardato lo sviluppo di numerose serie di inibitori del proteasoma a base peptidica contenenti diverse funzioni farmacoforiche quali potenziali substrati per la treonina catalitica. Generalmente, il farmacoforo è posto nella porzione C-terminale della catena oligopeptidica variamente funzionalizzata all'estremità N-terminale. Attualmente, ci stiamo occupando della progettazione e sintesi di nuove serie di derivati a base peptidica in cui l'unità farmacoforica C-terminale è rappresentata da una funzionalità chetoamidica. Per alcune molecole, si è riscontrata una sensibile capacità di inibizione reversibile nei confronti delle sub-unità catalitiche del complesso enzimatico. L'interazione non-covalente inibitore/proteasoma, a livello terapeutico, dovrebbe evitare effetti collaterali non desiderati che risultano evidenti per inibitori irreversibili in grado di formare legami covalenti con i subsiti attivi del complesso enzimatico. In prospettiva, questi risultati consentiranno lo sviluppo di nuovi analoghi, recanti variazioni strutturali mirate, in grado di produrre un'inibizione più potente e specifica del proteasoma.

STRUMENTAZIONI E METODI

Sintesi in soluzione e in fase solida. Tecniche di chimica combinatoriale. Tecniche di purificazione come HPLC preparativa e cromatografia flash. Spettrometria di massa, HPLC analitico, NMR, IR per valutare il grado di purezza e le strutture dei prodotti finali.

DISCIPLINE COINVOLTE

Chimica farmaceutica, chimica organica, biochimica

GRUPPO DI LAVORO

Mauro Marastoni
Delia Preti

COLLABORAZIONI

Prof. R. Gavioli, Prof. C. Trapella, Dr. V. Ferretti (Università di Ferrara), Dr. M. Bazzaro (Masonic Cancer Center and Department of Obstetrics, Gynecology and Women's Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA)