

TEMI DI RICERCA TRATTATI NEI VARI LABORATORI A.A. 2018-2019

DIPARTIMENTO DI FARMACIA – SCIENZE DEL FARMACO

Laboratorio 232 (proff. O. Nicolotti, F. Leonetti, A. Stefanachi, G. Mangiardi)

Progettazione e sintesi di inibitori fluorescenti delle tirosin chinasi.

Sintesi di modulatori del recettore CB2.

Progettazione in silico structure-based e ligand-based di nuove molecole di interesse farmaceutico

Modelli SAR e QSAR Tossicologia predittiva in ambito REACH Tecniche di trattamento di dati molecolari.

Laboratorio 233 (prof. M. Catto, dr. L. Pisani)

Gli argomenti della ricerca svolta riguardano la progettazione, la sintesi e la valutazione dell'attività in vitro di inibitori selettivi e reversibili di enzimi e processi biologici coinvolti in malattie neurodegenerative e neoplastiche, in particolare:

- Inibitori delle colinesterasi e inibitori dell'aggregazione amiloidea (morbo di Alzheimer);
- Inibitori delle monoaminossidasi (morbo di Parkinson);
- Agenti multifunzionali attivi su due o più target biologici coinvolti nei processi neurodegenerativi (es. inibitori duali AChE/MAO);
- Sintesi organica avanzata (combinatoria, in parallelo su fase solida ed in soluzione, assistita da microonde) di nuovi sistemi eterociclici dotati di potenziale attività biologica come inibitori di chinasi, in particolare la Bcr-Abl coinvolta nell'insorgenza di tumori ematologici (leucemie);
- Sintesi di sistemi policiclici planari opportunamente funzionalizzati come agenti intercalanti, antitubulinici o inibitori delle topoisomerasi, a potenziale azione antitumorale;
- Applicazione di metodi computazionali (modelli 2D- e 3D-QSAR, de novo design, docking e dinamica molecolare) alla progettazione razionale di molecole di interesse terapeutico.

Laboratorio 233-234-235 (Proff. S. Cellamare, C. Altomare, dott. M. De Candia)

- 1) Progettazione, sintesi e relazioni struttura-attività di agenti ad attività antitrombotica e neuroprotettiva.
- 2) Progettazione, sintesi e relazioni struttura-attività di nuovi composti ad attività antiproliferativa verso linee cellulari tumorali e modulatori di pompe di efflusso nella multi drug resistance.
- 3) Caratterizzazione chimico-fisica di nuovi composti di interesse farmaceutico e sviluppo nuovi metodi analitici spettrometrici e cromatografici.

Laboratorio di Farmacologia 306,307,309,319,320A,320B,312 (Proff. A. De Luca, D. Tricarico, J. F. Desaphy, S. Pierno, g. Camerino, A. Liantonio, M. De Bellis, A. Mele, P. Imbrici)

FARMACOLOGIA MOLECOLARE E PRECLINICA DI MALATTIE GENETICHE E MALATTIE RARE

A) MALATTIE DA ALTERAZIONI DEI CANALI IONICI

Canalopatie primarie del muscolo scheletrico

Miotonie e Paralisi

Canalopatie primarie di altri tessuti

Aritmie cardiache genetiche e indotte da farmaci

Epilessie, Neurotossicità e Dolore Neuropatico

Disfunzioni renali ed ipertensione

Diabete ed iper-insulinemia dell'infanzia

Canalopatie secondarie

Tumori e paraneoplasie

Dismetabolismi e patologie su base immunitaria

Idiosincrasie da farmaci

Etc.

Farmacologia

Studi di struttura-attività di farmaci ad attività antiaritmica, antiepilettica, antidiabetica, diuretica ed antipertensiva, neuroprotettiva.

B) DISTROFIE MUSCOLARI E MIOPATIE SU BASE INFIAMMATORIA :

Identificazione di nuovi bersagli farmacologici e valutazione di efficacia di farmaci orfani

- Ruolo del processo infiammatorio acuto e cronico nella degenerazione e nel danno funzionale
- Meccanismi molecolari di fibrosi tissutale
- Ruolo dell'ischemia e dello stress ossidativo
- Meccanismi di rigenerazione e plasticità muscolari
- Ruolo dell'alterata omeostasi del calcio nei processi degenerativi

FARMACOLOGIA MOLECOLARE E PRECLINICA DI PATOLOGIE NEUROMUSCOLARI CON ATROFIA MUSCOLARE (*immobilità forzata e disuso muscolare, invecchiamento, Sclerosi laterale amiotrofica, Neuropatie traumatiche*):

Identificazione di nuovi bersagli farmacologici e valutazione di efficacia di farmaci ed ormoni

- Meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'atrofia muscolare
- Ruolo del sistema endocrino nell'atrofia
- Ruolo dell'attività fisica nella plasticità neuromuscolare

Laboratorio 333/334/335 (Proff. M.Franco, A.Lopedota, N.Denora, V.Laquintana, A. Cutrignelli, A.Lopalco)

1) Sintesi e caratterizzazione di profarmaci e coniugati polimerici (bioconiugati) e relativi nanovettori, per il rilascio mirato di farmaci utili nella terapia e diagnosi di patologie tumorali e neurodegenerative, esprimenti elevati livelli di TSPO.

2) Studi in vitro ed ex vivo di nanocarriers, bioconiugati e molecole farmacologicamente attive, finalizzati alla valutazione dell'attraversamento di barriere biologiche (linee cellulari mimanti: intestino, barriera ematoencefalica, etc) e/o al relativo destino intracellulare (citotossicità, uptake affinità recettoriale, interazione con proteine responsabili della multi-drug-resistenza).

3) Realizzazione e caratterizzazione di formulazioni non convenzionali (sistemi micro e nanoparticellari, liposomi, idrogeli), utili per la modulazione del rilascio di nuovi e consolidati principi attivi.

4) Miglioramento delle proprietà biofarmaceutiche di principi attivi tramite complessazione, cosolvenza, dispersioni solide, micellizzazione.

5) Studi preformulativi e formulativi finalizzati alla individuazione di nuove forme farmaceutiche.

Laboratorio 336 (Proff. A. Trapani, D. Mandracchia)

1) NANOMEDICINE A STRUTTURA POLISACCARIDICA E LIPIDICA PER IL RILASCIO DI FARMACI AL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Allestimento e valutazione di sistemi terapeutici costituiti da polimeri biocompatibili aventi dimensioni nanometriche (nanoparticelle polimeriche, nanoparticelle lipidiche solide, micelle polimeriche, liposomi) per il trasporto modificato di farmaci

BIOMATERIALI NANOSTRUTTURATI PER LA SOMMINISTRAZIONE TRANSMUCOSALE DI FARMACI

Allestimento e valutazione di sistemi terapeutici costituiti da polimeri biocompatibili adatti alla somministrazione attraverso le vie mucosali (orale, nasale, polmonare etc). Funzionalizzazione di polimeri (introduzione di gruppi funzionali carichi positivamente, catene laterali idrofobiche e idrofile, doppi legami, funzioni carbossiliche) allo scopo di preparare materiali intelligenti quali idrogeli, nanoparticelle, nanogeli e in situ-forming gels per il drug targeting e il drug delivery.

2) FUNZIONALIZZAZIONE E CARATTERIZZAZIONE DI POLIMERI BIOCAMPATIBILI PER L' ALLESTIMENTO DI DRUG DELIVERY SYSTEMS (DDS).

Derivatizzazione di polimeri di natura polisaccaridica al fine di introdurre gruppi funzionali idonei alla preparazione di DDS a rilascio modificato (sito-specifico, prolungato ecc...).

3) PREPARAZIONE DI MICELLE E IDROGELI PER IL RILASCIO MODIFICATO DEI PRINCIPI ATTIVI.

Preparazione di nanosistemi micellari per applicazioni mediche e loro caratterizzazione chimico-fisica. Preparazione di idrogeli tramite reticolazione fisico e/o chimica.

Laboratorio 402 (Prof. F. Corbo)

Nell'ambito dei progetti finanziati sia a carattere regionale che nazionale, da anni ci si è occupati dello studio delle interazioni tra molecole originali e importanti target biologici di tipo eucariotico e procariotico, sviluppando nuove tecniche biologiche, chimiche e analitiche idonee al raggiungimento degli obiettivi proposti.

Le tematiche di ricerca più importanti possono essere così riassunte:

- ✓ sintesi e valutazione farmacologica di molecole analoghi della Tocainide, bloccanti dei canali del sodio a dipendenza di voltaggio
- ✓ sintesi di composti a struttura eterociclica ad attività antimicrobica e antitumorale.
- ✓ studi di formulazione farmaceutica di molecole di nuova sintesi con ciclodestrine e composti favorevoli al passaggio in cellula.
- ✓ identificazione e caratterizzazione di composti ad attività antiossidante in prodotti alimentari e loro derivati;
- ✓ valutazione dell'attività antiossidante degli estratti e determinazione dei polifenoli totali;
- ✓ valutazione della composizione vitaminica di matrici alimentari (ortaggi)

Le competenze di tipo chimico e analitico, riguardano la:

- ✓ caratterizzazione delle proprietà chimico-fisiche dei ligandi bioattivi di nuova sintesi e dei fitocomplessi condotta con l'ausilio di metodiche analitiche di *routine* e mediante l'utilizzo di tecniche di HPLC.

Collaborazioni scientifiche:

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Bologna;
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Milano;
Dipartimento di Emergenza e Trapianto di Organi Policlinico di Bari;
Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana Policlinico di Bari;
Dipartimento di Scienze Agro-Ambientali e Territoriali;
SIROE Società Italiana per la ricerca sugli Oli essenziali.

Laboratori 403/405 (Proff. F. Loiodice, P. Tortorella, A. Laghezza, L. Piemontese)

- Effetti ipolipidemizzanti e antidiabetici dei recettori nucleari PPARs: studio delle relazioni struttura-attività di nuovi ligandi ad azione agonista e/o antagonista.
- Design, sintesi e valutazione biologica di sostanze attive come agonisti PPAR e inibitori della FAAH: possibili effetti sinergici con potenziale applicazione nella terapia antitumorale e delle malattie neurodegenerative
- Progettazione e sintesi di nuovi inibitori di Metalloproteinasi di Matrice (MMP) a potenziale attività antitumorale.
- Sintesi di piccole molecole ad azione multi-target a potenziale utilizzo per il trattamento della Malattia di Alzheimer (collaborazione con l'Università di Lisbona).
- Analisi di contaminanti alimentari (collaborazione con il CNR-ISPRA di Bari).

Laboratorio 403/405 (Proff. G. Fracchiolla, A. Carrieri)

Le attività di ricerca svolte in questi laboratori riguardano essenzialmente la progettazione, sintesi e caratterizzazione di nuove molecole ad attività biologica oltre che l'analisi e la caratterizzazione di miscele complesse e di composti di origine naturale. Inoltre, vengono indagate le proprietà chimico-fisiche e spettroscopiche dei nuovi derivati mediante calcoli quanto-meccanici.

Le principali tematiche di ricerca sono descritte di seguito:

1. Progettazione, sintesi e caratterizzazione di nuovi ligandi dei recettori endonucleari (PPAR e FXR) per il trattamento delle patologie cardiovascolari e tumorali.
Progetto in collaborazione con il Dipartimento DIMO dell'Università degli studi di Bari
2. Progettazione, sintesi, caratterizzazione e studi SAR di nuovi derivati eterociclici ad attività antibatterica e antifungina. Caratterizzazione analitica di miscele complesse quali oli essenziali attraverso metodi cromatografici accoppiati alla spettrometria di massa e valutazione delle sinergie con antibiotici, per lo sviluppo di dispositivi per la sanitizzazione degli ambienti di lavoro attraverso tecniche di deposizione spray.
Progetto in collaborazione con i Dipartimenti di Fisica e di Chimica dell'Università degli studi di Bari
3. Progettazione *in-silico* di modelli farmacoforici e sintesi di nuovi ligandi modulatori dei canali ionici voltaggio-dipendenti (ClC1-7, ClCKa/b, K-ATP dipendenti ecc.).

Progetto in collaborazione con la Sezione di Farmacologia del Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco dell'Università degli studi di Bari.

L'obbiettivo principale del laboratorio è quello di fornire le conoscenze necessarie all'applicazione di nuove metodiche sintetiche ed analitiche per la standardizzazione di miscele complesse e metaboliti, progettazione, preparazione e uso del farmaco.

Laboratori 409 (Proff. V. Capriati, F.M. Perna, P. Vitale)

1) Chimica dei composti organometallici: Preparazione di organolitio funzionalizzati enantio- e/o diastereomericamente arricchiti per sostituzione asimmetrica o risoluzione dinamica nel caso di sistemi configurazionalmente labili nelle condizioni di utilizzo. Preparazione e studio della reattività di nuove basi bimetalliche miste, maggiormente compatibili con vari gruppi funzionali, e loro applicazioni nella sintesi organica.

2) Sintesi asimmetrica e funzionalizzazione/elaborazione di piccoli sistemi eterociclici saturi (per esempio, ossetani, tetraidrofurani, tetraidropirani) mediante reazioni di deprotonazione regio- e stereocontrollate di più semplici precursori ai fini dell'ottenimento di molecole organiche stereodefinitive più densamente sostituite di potenziale utilizzazione in vari settori di interesse quali quello farmaceutico, agro-alimentare e nel settore della chimica fine dei prodotti ad alto valore aggiunto.

3) Sviluppo di nuovi processi ecosostenibili utilizzando solventi organici non convenzionali biodegradabili, non tossici e a basso impatto ambientale, ricavabili da biomasse o ottenuti a partire da metaboliti primari (per esempio, carboidrati, vitamine, amminoacidi, etc.). Tale attività sarà in particolare finalizzata alla sintesi di molecole bioattive a potenziale utilizzo per il trattamento di patologie neurodegenerative, ed anche alla messa a punto di innovativi metodi di analisi di micotossine in varie matrici elementari (in collaborazione con il Centro CNR-Istituto di Scienze delle Produzioni Alimentari di Bari).

4) Catalisi enzimatica e biotrasformazioni applicate alla sintesi stereoselettiva di prodotti, intermedi e "target" di interesse sintetico-preparativo e farmaceutico:



a) Sintesi stereoselettiva di composti organici otticamente attivi mediante processi di **green-chemistry** bio-assistiti o chemo-enzimatici (biocatalisi con enzimi, lieviti, fermentazioni);

b) Studio di metodologie innovative di sintesi asimmetrica mediante biocatalisi per la preparazione di prodotti enantiomericamente puri;

c) Ottimizzazione di processi bio-catalizzati e di fermentazioni per la sintesi di composti organici ad elevato valore merceologico e/o farmacologicamente attivi.

Obiettivi formativi della tesi sperimentale nell'ambito delle succitate tematiche di ricerca:

- acquisire **abilità specifiche nella sintesi** organica, metallo-organica, asimmetrica, e nella **catalisi** organometallica e **biocatalisi**;

- acquisire **abilità specifiche nell'identificazione e nella caratterizzazione quali-quantitativa di composti organici**, intermedi di sintesi, analiti e metaboliti nei processi fermentativi attraverso sia tecniche cromatografiche (HPLC, GC, TLC) che spettroscopiche avanzate

(risonanza magnetica multinucleare e bidimensionale, spettroscopia FT-IR, UV-VIS, GC-MS, spettrofluorimetria);

- **utilizzo di biocatalizzatori** nelle reazioni organiche, quali: enzimi isolati e cellule intere di lievito; utilizzo di tecniche avanzate di biotrasformazioni “*in batch*” e in bioreattori interfacciati con elaboratori.

Laboratori 410/411 (Proff. R. Luisi, L. Degennaro, dr. Carlucci C.)

1. Sviluppo di Processi di Sintesi Stereocontrollata mediante Intermedi Organometallici e Catalisi Organica.

Vengono sviluppate nuove metodologie di sintesi asimmetrica attraverso:

- l'uso di reagenti organometallici (es. organolitio) derivanti da sistemi ciclici (es. ciclopropani) o eterociclici (es. aziridine, azetidina, tietani, ossazoline, ossazetidina, morfoline, piperazine);
- l'uso di catalizzatori organici (es. derivati della prolina, piccoli peptidi, tiouree).

Le sintesi sviluppate sono orientate anche all'ottenimento di nuove molecole chirali non racemiche di interesse farmaceutico e a potenziale attività biologica.

2. Studi strutturali, orientati allo sviluppo/ottimizzazione di processo e alla comprensione dei meccanismi di reazione, mediante moderne tecniche di indagine NMR, FT-IR, MS.

Le nuove metodologie di sintesi sviluppate spesso richiedono un approfondimento meccanicistico al fine di determinare la natura/struttura degli intermedi coinvolti, la loro stabilità chimica, termica e configurazionale e la loro aggregazione. Tali studi sono condotti avvalendosi di moderne tecniche di indagine spettroscopica (NMR, DOSY, FT-IR, MS) e di metodiche computazionali.

3. Uso di dispositivi microfluidici per lo sviluppo di processi di sintesi eco-sostenibili.

La sostenibilità di un processo di sintesi assume una rilevanza notevole nell'industria farmaceutica e della chimica fine avendo risvolti sia di tipo economico che ambientale. L'utilizzo delle microtecnologie consente lo sviluppo di processi ecosostenibili e permette di esplorare nuove vie di sintesi a volte non praticabili con le tecnologie tradizionali. L'attività di ricerca è rivolta al trasferimento di sintesi mediate da derivati organometallici e da catalizzatori organici in sistemi microfluidici.

4. Studi di NMR dinamico orientati al controllo della chiralità molecolare e allo sviluppo di “switch molecolari” ed enzimi artificiali.

Il controllo sulla dinamica molecolare (es. inversione piramidale, rotazione intorno a legami variazioni conformazionali e configurazionali) operato attraverso stimoli esterni (pH, luce o calore) riveste notevole importanza nello sviluppo di “interruttori” (switch) molecolari di tipo “on-off” utili in catalisi e come analoghi semplificati di enzimi. Lo studio delle proprietà dinamiche, la valutazione dei parametri di attivazione e la caratterizzazione strutturale è effettuato utilizzando tecniche avanzate di risonanza magnetica nucleare, cristallografia a raggi X e metodiche computazionali.

Obiettivi Formativi:

- Acquisire competenze nella progettazione, sviluppo e controllo di processi di sintesi stereoselettivi e a basso impatto ambientale.
- Acquisire competenze nella caratterizzazione strutturale di intermedi di reazione e molecole target attraverso l'utilizzo di moderne tecniche spettroscopiche (Risonanza Magnetica Multinucleare, spettroscopia FT-IR e/o UV-Vis, LC-MS, GC-MS, HRMS).

- Acquisire competenze nella manipolazione di reagenti sensibili.
- Acquisire competenze nell'utilizzo di dispositivi microstrutturati.
- Acquisire competenze nello studio e comprensione di fenomeni dinamici complessi a livello molecolare.

Laboratorio 412 (Proff. P. Avato, M.P.Argentieri)

- 1) Studio fitochimico di piante officinali, medicinali ed alimentari
- 2) Identificazione e caratterizzazione strutturale di metaboliti secondari da matrici vegetali
- 3) Studio dell'attività biologica di classi di metaboliti secondari da fonti vegetali

Laboratorio 420 (Proff. G. Lentini, A. Carocci, M. Cavalluzzi)

1) Studio delle relazioni struttura-attività in modelli semplificati della melatonina e valutazione dell'attività antiossidante.

Questo studio è finalizzato alla progettazione e preparazione di modelli semplificati chirali della melatonina a struttura arilossialchilammidica. Alla luce delle ormai ben note proprietà antiossidanti della melatonina, i composti più potenti sono selezionati e testati per valutarne un'eventuale attività antiossidante.

2) Sintesi di analoghi e derivati della mexiletina quali potenziali agenti cardioprotettivi ad attività duale: antiaritmica e antiossidante.

Lo studio riguarda la preparazione di derivati da ottenersi mediante coniugazione della mexiletina, un noto agente antiaritmico di classe Ib e dei suoi analoghi più potenti, con un nucleo fenotiazinico. L'obiettivo è quello di ottenere dei composti ad azione citoprotettiva, sulla base di una ipotetica sinergia tra azione di blocco dei canali voltaggio-dipendenti degli ioni sodio, propria della mexiletina e dei suoi analoghi, e proprietà antiossidanti conferite dalla porzione fenotiazinica.

3) Studio di composti arilossimetil pirrolidinici quali agenti in grado di revertire la resistenza multipla ai farmaci.

È stata progettata e sintetizzata una serie di arilossialchilammine chirali quali agenti in grado di legare la proteina di trasporto MRP1, coinvolta nel meccanismo della MDR (*Multi-Drug Resistance*).

4) Eteroarilmetil ammine come analoghi rigidi della mexiletina nella ricerca di agenti per la cura di malattie rare legate a mutazioni dei canali ionici.

A più di 25 anni dall'uscita del nostro primo lavoro sui bloccanti dei canali sodici, siamo ora in grado di mettere a frutto la somma delle evidenze raccolte per progettare e realizzare nuovi agenti per il trattamento di alcune malattie rare. La linea di ricerca è svolta in collaborazione con il Prof. J. -F. Desaphy dell'Unità di Farmacologia di questo Dipartimento.

5) Modelli semplificati di un potente alcaloide ad azione nicotinicica quali possibili farmaci per il trattamento dei disturbi cognitivi, del dolore e del tabagismo.

In collaborazione con il gruppo di chimici organici guidato, in questo Dipartimento, dal Prof. R. Luisi, abbiamo concepito un progetto volto alla sintesi di analoghi semplificati dell'alcaloide animale in oggetto al fine di ottenerne degli agonisti parziali possibilmente dotati di un profilo farmacologico/tossicologico più favorevole rispetto a quello dell'agonista pieno di riferimento.

6) Peptidi di origine naturale quali agenti antibatterici (presso ISPA – CNR; via Amendola 122/O).

Il fenomeno della resistenza batterica al trattamento con antibiotici e chemioterapici noti, prepotentemente affermatosi negli ultimi decenni, impone la ricerca di sempre nuovi agenti antibatterici. In collaborazione con i ricercatori del CNR di Bari ci proponiamo di ottenere peptidi dalle proteine del latte ed estratti vegetali al fine di valutarne l'effetto antibatterico con particolare attenzione nei confronti di possibili attività di contrasto alla formazione di biofilm.

7) Sfere di alginato caricate con enzimi quali agenti di biotrasformazioni (presso ISPA – CNR; via Amendola 122/O). Questo gruppo di ricerca ha sviluppato alcuni derivati dell'acido mandelico utili per la determinazione dell'eccesso enantiomerico di ammine farmacologicamente attive mediante la tecnica dell'NMR in presenza di agenti di solvatazione chirale (CSA). In collaborazione con i ricercatori del CNR di Bari ci proponiamo di sviluppare particelle di alginato di calcio arricchite con enzimi in grado di operare riduzioni dei gruppi carbonilici con elevata stereoselettività. In questo modo contiamo di ottenere sintoni chirali (chironi) da cui partire per ottenere nuovi CSA.

8) Peptidi di origine naturale ad attività ACE-inibitoria (presso ISPA-CNR; via Amendola 122/O)

Un alto numero di studi ha evidenziato possibili effetti antipertensivi di diversi integratori alimentari e nutraceutici. Quest'ultimi, caratterizzati da un elevato profilo di sicurezza e tollerabilità da parte del consumatore, possono essere utilizzati nella prevenzione dell'insorgenza dell'ipertensione o coadiuvare le terapie attualmente in uso. In collaborazione con i ricercatori del CNR di Bari ci proponiamo di ottenere peptidi dalle proteine del latte ad attività ACE inibitoria da essere utilizzati per lo sviluppo di nutraceutici o alimenti funzionali.

9) Valutazione della patogenicità di *Pseudomonas fluorescens* in *Galleria mellonella* (presso ISPA-CNR; via Amendola 122/O)

P. fluorescens è un batterio Gram-negativo non patogeno e responsabile di alterazioni di numerosi alimenti. Recentemente, questo batterio è stato isolato in alcuni tessuti umani ed è stato correlato ad alcune patologie. In collaborazione con i ricercatori del CNR di Bari ci proponiamo di valutare la virulenza di *P. fluorescens* isolati da alimenti in un modello di infezione animale *Galleria mellonella*.

Laboratorio 421 (Proff. C. Franchini, A. Catalano)

Nell'ambito dei progetti finanziati sia a carattere regionale che nazionale, da anni ci si è occupati dello studio delle interazioni tra molecole originali e importanti target biologici di tipo eucariotico e procariotico, sviluppando nuove tecniche biologiche, chimiche e analitiche idonee al raggiungimento degli obiettivi proposti.

Le tematiche di ricerca più importanti possono essere così riassunte:

- ✓ sintesi e valutazione farmacologica di nuove molecole bloccanti dei canali del sodio a dipendenza di voltaggio, quali potenziali farmaci per la cura di patologie muscolo scheletriche o del dolore neuropatico;
- ✓ sintesi di composti a struttura benzotiazolica e valutazione microbiologica della loro attività antimicrobica, condotta su ceppi internazionali, isolati clinici e biofilm utili nell'identificazione dei meccanismi di insorgenza della "multidrug resistance" batterica legata a mutazioni genetiche delle pompe di efflusso batteriche;
- ✓ identificazione e caratterizzazione di composti ad attività antiossidante in prodotti alimentari e loro derivati;
- ✓ isolamento e recupero di principi attivi di farmaci, da formulazioni farmaceutiche destinate allo smaltimento;

- ✓ valutazione dell'impatto ambientale di metaboliti di farmaci.

Le competenze di tipo chimico e analitico, riguardano la:

- ✓ sintesi chimica enantioselettiva di "small molecules" innovative, potenzialmente attive nel campo delle patologie cardiovascolari, muscolari e metaboliche;
- ✓ caratterizzazione delle proprietà chimico-fisiche dei ligandi bioattivi di nuova sintesi condotta con l'ausilio di metodiche analitiche di *routine* e mediante l'utilizzo di tecniche di HPLC chirale.

Collaborazioni scientifiche:

Dipartimento di Farmacologia Clinica e Preclinica dell'Università di Firenze;

Department of Pharmaceutical Sciences Université Catholique de Louvain - Belgio;

UCL School of Pharmacy Department of Pharmaceutical & Biological Chemistry - UK

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Bologna;

Dipartimento di Chimica Organica e Industriale Università di Milano;

Dipartimento di Emergenza e Trapianto di Organi Policlinico di Bari;

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana Policlinico di Bari

Laboratorio 448 (Proff. A. Scilimati, M.G. Perrone)

1) Sviluppo di inibitori della cicloossigenasi (COX-1 e COX-2)

- per il trattamento e prevenzione dell'aterosclerosi, quale alternativa all'aspirina (in circa il 70% dei pazienti trattati la cardio-aspirina è inefficace, anche a causa del fenomeno noto come "aspirina-resistenza")
- controllo della neuro-infiammazione: studi "in vitro" e "in vivo"
- teranostica del cancro ovarico
- trasformazione degli stessi inibitori in composti utili nella diagnostica PET-CT.

Il laboratorio è provvisto di attrezzature utili per

- sintesi di nuovi composti con l'utilizzo di tecniche di "chimica classica" che di biocatalisi
- strutturistica chimica e bio-farmaceutica
- prove farmacologiche necessarie per la determinazione dell'attività e della selettività
- test con isoenzimi isolati, cellule, tessuti animali e umani necessari per pianificare studi pre-clinici
- studi epidemiologici.

2) Attività di "CERTIFICAZIONE" per l'ACCREDITAMENTO di Infrastrutture di Ricerca e Laboratori di Analisi, da svolgersi congiuntamente con l'Industria Farmaceutica ITEL TELECOMUNICAZIONI di Ruvo di Puglia

La formazione ricevuta garantisce un'ottima conoscenza per svolgere attività post-laurea in laboratori pubblico/privati di ricerca, analisi o prettamente industriali.

Laboratorio 449 (Proff. M. Leopoldo, E. Lacivita)

I proff. Leopoldo e Lacivita si occupano di tre tematiche di ricerca in chimica farmaceutica.

1) Identificazione di modulatori della plasticità sinaptica. La plasticità sinaptica è la capacità del sistema nervoso centrale di modificare l'intensità delle relazioni interneuronali (sinapsi), di instaurarne di nuove e di eliminarne alcune. Recenti studi hanno rivelato che agonisti del sottoripo recettoriale 5-HT₇ della serotonina modulano la plasticità sinaptica, di concerto con altri recettori della serotonina (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₆). Questi agonisti sono studiati in modelli animali di malattie del neurosviluppo (sindrome del cromosoma X-Fragile, sindrome di

Rett) e malattie neurodegenerative (morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson) che sono caratterizzate da deficit della memoria e dell'apprendimento.

2) Identificazione di molecole per sopprimere la neuroinfiammazione. I processi neuroinfiammatori rivestono un ruolo rilevante nelle malattie neurodegenerative. Il recettore del formil peptide FPR2 è un target biologico innovativo per il controllo della neuroinfiammazione: si ritiene che l'attivazione di FPR2 nel sistema nervoso centrale favorisca la risoluzione della neuroinfiammazione, esercitando così un effetto neuroprotettivo.

3) Identificazione di molecular probes per l'imaging molecolare di tessuti tumorali tramite positron emission tomography (PET). I recettori della della bombesina BB2 sono sovraespressi nel tumore prostatico, della mammella e dell'ovaio e pertanto rappresentano un target molto studiato per la diagnosi precoce tramite PET.

Durante l'internato nel laboratorio 449 lo studente affronta le molteplici problematiche relative alla chimica farmaceutica quali progettazione di nuove molecole, la relativa sintesi, purificazione, caratterizzazione spettroscopica, valutazione biologica, studio della letteratura scientifica e ricerca bibliografica. Tutte queste attività comportano esperienza diretta su strumenti quali sintetizzatore a microonde, cromatografo automatizzato a bassa pressione, cromatografi GC-MS e HPLC.

I proff. Leopoldo e Lacivita sono inoltre responsabili di accordi Erasmus o Global Thesis con le università di Erlangen (Germania), Cracovia (Polonia), Zurigo (Svizzera).

Laboratorio 450 (Prof. S. Ferorelli)

1) Sviluppo di inibitori della cicloossigenasi (COX-1 e COX-2)

- per il trattamento e prevenzione dell'aterosclerosi, quale alternativa all'aspirina (in circa il 70% dei pazienti trattati la cardio-aspirina è inefficace, anche a causa del fenomeno noto come "aspirina-resistenza)
- controllo della neuro-infiammazione: studi "in vitro" e "in vivo"
- teranostica del cancro ovarico
- trasformazione degli stessi inibitori in composti utili nella diagnostica PET-CT.

Il laboratorio è provvisto di attrezzature utili per

- sintesi di nuovi composti con l'utilizzo di tecniche di "chimica classica" che di biocatalisi
- strutturistica chimica e bio-farmaceutica
- prove farmacologiche necessarie per la determinazione dell'attività e della selettività
- test con isoenzimi isolati, cellule, tessuti animali e umani necessari per pianificare studi pre-clinici
- studi epidemiologici.

2) Attività di "CERTIFICAZIONE" per l'ACCREDITAMENTO di Infrastrutture di Ricerca e Laboratori di Analisi, da svolgersi congiuntamente con l'Industria Farmaceutica ITEL TELECOMUNICAZIONI di Ruvo di Puglia

La formazione ricevuta garantisce un'ottima conoscenza per svolgere attività post-laurea in laboratori pubblico/privati di ricerca, analisi o prettamente industriali.

Laboratorio 450 (Proff. F. Berardi, C. Abate, M.Niso)

Il nostro gruppo di ricerca si interessa dello studio di recettori σ , ampiamente distribuiti sia nel SNC, sia in tessuti e organi periferici e sovraespressi in molti tessuti tumorali umani ed animali. Ligandi specifici dei recettori σ , a seconda della selettività per il sottotipo σ_1 o σ_2 e in base all'attività agonista o antagonista, possono trovare applicazione come agenti antitumorali, antidepressivi, per la disassuefazione da sostanze d'abuso o come strumenti diagnostici.

Ci occupiamo quindi della sintesi di ligandi affini e selettivi per tali recettori e della progettazione di composti utili per l'imaging diagnostico, con tecniche di PET e SPECT.

Una alternativa all'uso di radioligandi potrebbero essere i ligandi fluorescenti, che usati negli studi di binding ridurrebbero l'impatto ambientale con benefici in campo ambientale e economico. Composti fluorescenti in grado di legare con alta affinità e selettività i recettori sigma possono essere importanti tools diagnostici per gli studi di determinate patologie tumorali.

Laboratorio 451 (Proff. N. Colabufo, M. Contino)

La P-glicoproteina è un biomarker per la diagnosi precoce dell'Alzheimer che può essere monitorato sia mediante ligandi fluorescenti per lo studio in vitro che con l'impiego di ^{11}C - e ^{18}F -radiotraccianti PET. Il *drug design* mira alla individuazione dei determinanti molecolari responsabili dell'attività intrinseca (substrati, inibitori e modulatori della P-glicoproteina). Lo studio inoltre si estende alla caratterizzazione del profilo farmacocinetico dei ligandi candidati come marcatori per lo studio in vitro ed in vivo della P-glicoproteina.

Laboratorio 510 - Microbiologia (Dott. A. Rosato)

Valutazione dell'attività antibatterica e antifungina sia nei confronti di batteri e funghi unicellulari in forma planctonica che cellule sessili con particolare attenzione ai complessi microbici misti con caratteristiche di biofilm.

Valutazione dell'attività sinergica degli oli essenziali in associazione con altre sostanze di origine vegetale o sintetica.

Valutazione dell'attività antimicrobica degli oli essenziali in associazione con antibiotici di largo impiego terapeutico.

Controllo di citotossicità delle sostanze risultate attive in sinergia, dalla sperimentazione microbiologica, mediante test ed esperimenti su opportune linee cellulari

Screening mirato sugli oli essenziali valutati in modo da stabilire l'eventuale esistenza di un profilo chimico che si relazioni con la maggiore o minore efficacia antimicrobica.

Valutazione di attività antimicrobica di estratti naturali.

Laboratorio 517A (Proff. A. Carrieri, G. Fracchiolla)

Le tematiche di questo laboratorio si basano essenzialmente sul disegno razionale assistito dal computer (CADD) di farmaci attraverso un approccio combinato di **2D/3D-QSAR** e *docking*, e sulla costruzione per omologia di recettori a strutture tridimensionale non nota tramite *homology building*, metodi di bioinformatica e dinamica molecolare. Il laboratorio si avvale di diverse workstation dedicate alla grafica molecolare e allo studio 3D di complessi farmaco-recettore, e di un cluster linux per il calcolo parallelo. I principali progetti attualmente in corso sono

1. Progettazione *in-silico* di derivati eterociclici quali agenti antibatterici e antifugini.
2. Modellizzazione molecolare di recettori di membrana accoppiati a proteine-G e studi SAR di derivati imidazolinici come nuovi modulatori dell'attività dei recettori aminergici (adrenergico, dopaminergico, serotoninergico).
Progetto in collaborazione con la *Scuola di scienze del Farmaco e dei prodotti della salute* di **Camerino**
3. Analisi 2D e 3D-QSAR di ligandi dei recettori nucleari (PPAR e FXR) per il trattamento di patologia cardiovascolari e tumorali.
Progetto in collaborazione con il *Dipartimento di Farmacia* di **Chieti**
4. Sviluppo di algoritmi di *docking field-based* per lo studio dell'interazione proteina-proteina e per il *virtual screening* di banche dati di prodotti farmaceutici.
Progetto in collaborazione con l'*INRIA* di **Nancy** (Francia)

L'obiettivo principale del laboratorio è quello di fornire le conoscenze necessarie all'applicazione di metodi computazionali e all'utilizzo di piattaforme informatiche per la conoscenza, progettazione, preparazione e uso del farmaco.

Laboratorio E/1 (Proff. M. Coluccia, A. Pannunzio)

Si ritiene generalmente che in un prossimo futuro la genomica e la proteomica rivoluzioneranno la scoperta e lo sviluppo dei farmaci antitumorali. In tale direzione, è necessario utilizzare modelli sperimentali clinicamente rilevanti, e associare i risultati ottenuti con tecnologie "omiche" a quelli ottenuti con più tradizionali indagini di meccanismo. Così condotto, il lavoro consentirà di identificare le correlazioni fra caratteristiche strutturali di farmaci antitumorali e i geni e prodotti genici che guidano la risposta delle cellule tumorali.

L'attività sperimentale è suddivisa in tre settori interconnessi:

1. *Tumor targeting* di farmaci antitumorali su base genomica e proteomica.
2. Interazioni molecolari
3. Screening meccanicistico di candidati nuovi farmaci

Le indagini relative al *tumor targeting* sono effettuate in modelli clinicamente rilevanti sulla base delle conoscenze attuali sui cambiamenti genomici che guidano in modo interconnesso la proliferazione, l'invasione e la metastatizzazione delle cellule tumorali. Le interazioni molecolari fra candidati farmaci e bersagli biologici sono analizzate integrando i risultati derivanti dall'approccio "omico" con le attuali conoscenze di meccanismo. Infine, lo screening di attività di nuovi composti viene effettuato *in vitro* e *in vivo*, utilizzando linee cellulari tumorali rappresentative dei principali tumori umani.

DIPARTIMENTO DI BIOSCIENZE, BIOTECNOLOGIE E BIOFARMACEUTICA

Laboratorio 2 - Stanza 207 (Prof. G. Agrimi)

1) Analisi sistematica del metabolismo di linee cellulari di interesse biotecnologico e biomedico

Si analizza il metabolismo di cellule di mammifero o di cellule microbiche mediante analisi dei

flussi metabolici extracellulari e intracellulari, e delle proprietà bioenergetiche (ad es. mediante esperimenti di ossigrafia, dosaggi enzimatici e cromatografici, analisi dell'espressione genica). Queste analisi costituiscono la base per la comprensione di patologie metaboliche o per il miglioramento delle proprietà di cellule di interesse biotecnologico.

2) Ingegneria Metabolica di microrganismi per la produzione di molecole bioattive, intermedi chimici, acidi organici, proteine ricombinanti.

Sono studiati processi produttivi che coinvolgono microrganismi come biocatalizzatori per la produzione di intermedi chimici (bulk o fine chemicals), molecole bioattive (es. antibiotici), proteine ricombinanti. Si utilizzano tecniche di fisiologia cellulare per lo studio dei microrganismi utilizzati come biocatalizzatori (crescite in beuta o in bioreattore, analisi HPLC di prodotti e substrati di processi fermentativi). Sulla base di questi studi, mediante tecniche di ingegneria metabolica si modificano i microrganismi allo scopo di migliorare i processi produttivi.

3) Studio del ruolo di trasportatori mitocondriali nel metabolismo del lievito e di altri organismi di interesse biotecnologico.

Viene investigato il ruolo bioenergetico e metabolico di specifici trasportatori di membrana. Gli organismi modello sono prevalentemente microrganismi di interesse biotecnologico. Talvolta lo studio si estende anche ad eucarioti superiori. Vengono utilizzate tecniche di biologia molecolare per clonare ed esprimere questi trasportatori in sistemi eterologhi (soprattutto batteri e lieviti). Le proteine ricombinanti ottenute vengono caratterizzate mediante tecniche biochimiche avanzate.

Laboratorio 206 (Dott. A. De Palma, N. Giangregorio, A. Tonazzi)

- Studio dell'attività antidiabetica in vitro e in vivo di nuove classi di farmaci di origine naturale e sintetica e determinazione della loro citotossicità.
- Studio dell'attività antiossidante di molecole neosintetizzate a scopo farmacologico in colture cellulari e determinazione della loro citotossicità.
- Studi funzionali e strutturali di carrier mitocondriali espressi e incorporati nei proteoliposomi e studi di regolazione della loro attività di trasporto in vivo ed in vitro.

Laboratorio 206 (Dott. A. De Grassi, C.L. Pierri)

1. Relazione tra variabilità e funzione del genoma umano attraverso approcci di genomica comparata (Dott.ssa Anna De Grassi)

La tematica propone lo sviluppo di metodi *in silico* per l'analisi massiva di dati genomici, in relazione a:

a) Rapporto evoluzione-funzione. Il tasso di evoluzione dei genomi nei vertebrati fornisce una misura della selezione evolutiva operante su ciascun nucleotide. Trasferendo questa informazione ai codoni, si propone di classificare ciascun sito proteico del genoma umano per rilevanza funzionale.

b) Individuazione di mutazioni patologiche. Si propone di migliorare l'individuazione di mutazioni patogeniche nelle malattie mitocondriali con il sequenziamento esomico del trio (padre-madre-figlio affetto) e lo sviluppo di una procedura computazionale per l'analisi massiva dei dati.

c) Rapporto metilazione-espressione. A partire dai dati del progetto ENCODE, si sta sviluppando un metodo per individuare il rapporto di causa-effetto tra il trascrittoma ed il grado

di metilazione globale delle citosine del genoma umano, con particolare riferimento alla caratterizzazione delle cellule tumorali.

2. Ruolo dei trasportatori mitocondriali nel cancro e nelle malattie rare (Dott. Ciro Leonardo Pierri)

a) identificazione di nuovi target molecolari e nuovi inibitori per il trattamento del cancro neuroendocrino. Alcuni trasportatori mitocondriali sono noti per essere coinvolti nell'apertura del poro di transizione di permeabilità mitocondriale. Tramite saggi *in silico* e *in vitro* si individueranno nuovi inibitori dei carrier mitocondriali coinvolti nel poro.

b) sviluppo di nuovi sistemi di trasporto di proteine ricombinanti per il trattamento di alcune malattie mitocondriali. Proteine ricombinanti coinvolte in alcune malattie mitocondriali verranno ricostituite nei liposomi e somministrate a linee cellulari modello delle patologie per la sostituzione delle proteine mutate. Quindi verranno analizzati i parametri della vitalità cellulare delle cellule trattate e non trattate.

3. Approcci computazionali per lo studio delle relazioni struttura-funzione nei trasportatori mitocondriali e in altri enzimi di interesse del gruppo (Dott. Ciro Leonardo Pierri)

a) metodi comparativi per la predizione della funzione e della struttura 3D di proteine non ancora risolte per via cristallografica o NMR. Approcci computazionali a partire dai multiallineamenti di sequenze fino al *virtual screening* di librerie chimiche verranno impiegati per predire la funzione di proteine non ancora caratterizzate

b) metodi ab initio per la predizione del folding di una proteina a partire dalla sua sequenza primaria. Approcci computazionali basati su modelli semplificati e reticoli 3D verranno impiegati per predire la struttura tridimensionale di proteine a partire dalla loro sequenza primaria.

Laboratorio 220 (Prof. G. Fiermonte, dott. A.Vozza; Ricercatori CNR: F.M. Lasorsa, dott. E. Paradies)

- Caratterizzazione funzionale e ruolo fisio(pato)logico dei carrier mitocondriali

Questa linea di ricerca è volta all'identificazione e caratterizzazione funzionale di carrier mitocondriali, mediante approcci *in vitro*, ossia mediante clonaggio, over-espressione eterologa e ricostituzione del prodotto proteico purificato, od *in vivo*, ossia mediante studi su colture cellulari o utilizzando modelli animali (murini), vegetali (*Arabidopsis*) o microbici (lievito). L'identificazione di nuovi carrier mitocondriali aiuterà a capire il ruolo metabolico ed il contributo alla patogenesi di varie malattie, in particolare di quelle causate da deficienza di uno specifico carrier mitocondriale.

-Disfunzioni mitocondriali: eziopatogenesi ed approcci terapeutici

La presente linea di ricerca ha come obiettivo quello di studiare i meccanismi molecolari di patologie causate da mutazioni di geni nucleari che codificano per proteine mitocondriali. La conoscenza delle alterazioni a livello molecolare è finalizzata ad individuare nuovi target per lo sviluppo di approcci terapeutici. E' in corso una collaborazione con il gruppo di ricerca del Prof. Dionisi Vici dell'Ospedale pediatrico Bambin Gesù di Roma.

-Ruolo fisio-patologico delle proteine disaccoppianti

Nella famiglia dei trasportatori mitocondriali vi è una sottofamiglia di proteine chiamate *uncoupling protein* (UCP). Nell'uomo questa sottofamiglia è costituita essenzialmente da 5 membri (UCP1-5). Mentre è noto che nei mammiferi, UCP1, catalizzando un trasporto

controllato di protoni attraverso la membrana mitocondriale interna, è responsabile della termogenesi senza brivido, degli altri 4 membri non è ancora ben nota la funzione biochimica. È di fondamentale importanza far luce su questo punto in quanto è stato dimostrato che UCP2-5 sono coinvolte in importantissimi processi fisio-patologici come il controllo della produzione dei ROS e dell'insulina, l'obesità, il diabete, e il cancro. Attualmente sono in corso due collaborazioni internazionali con i gruppi di ricerca del Prof. F. Bouillaud dell' Istituto di Ricerca Biomedica Cochin dell'Università di Parigi ed il Prof. E. Mills del College of Pharmacy, The University of Texas, Austin, Texas, USA.

Laboratorio 220 (Dott.ssa M.A. Di Noia)

- Identificazione e caratterizzazione funzionale di carrier mitocondriali, mediante approcci in vitro, mediante clonaggio, over-espressione eterologa e ricostituzione del prodotto proteico purificato, od in vivo, mediante studi su colture cellulari. Attraverso questi studi viene indagato il ruolo metabolico di uno specifico carrier mitocondriale ed il loro coinvolgimento in specifiche patologie.
- Studi di inibizione dell'attività di carrier mitocondriali a funzione nota come target terapeutico in cellule tumorali.
- Utilizzo di *S. cerevisiae* come organismo modello per malattie umane.
- Studi di complementazione di deleti di *S. cerevisiae* con geni umani codificanti per carrier mitocondriali.

Laboratorio 220 (Prof. P. Scarcia)

1) Studio del ruolo fisiopatologico dei trasportatori mitocondriali.

Sono studiati gli effetti delle mutazioni dei geni che codificano per trasportatori mitocondriali, riscontrate in pazienti (i.e. malattie neurodegenerative, dismetaboliche ecc).

Mediante tecniche di biologia molecolare i geni mutati sono clonati in opportuni vettori che consentono di esprimere le proteine con le mutazioni patogeniche in cellule di batteri. Le proteine purificate sono utilizzate per studiare le loro attività di trasporto.

Inoltre sono studiati in vivo (colture cellulari) gli effetti delle mutazioni sul metabolismo cellulare e mitocondriale sia dal punto di vista biochimico (respirazione cellulare e mitocondriale, markers dello stress ossidativo, ecc) che epigenetico (alterazione di espressione genica mediante Real Time PCR)

2) Studio del ruolo di trasportatori mitocondriali nel metabolismo del lievito e di altri organismi.

Viene studiato il ruolo metabolico di specifici trasportatori della membrana mitocondriale. Gli organismi modello sono prevalentemente eucarioti superiori. Vengono utilizzate tecniche di biologia molecolare per clonare ed esprimere questi trasportatori in sistemi eterologhi (soprattutto batteri). Le proteine ricombinanti ottenute vengono studiate mediante tecniche biochimiche avanzate.

Laboratorio B4 stanza 310 (Proff. D. Meleleo, V. Scalera, R. Mallamaci)

Principali linee di ricerca:

- Effetto dei metalli pesanti sull'attività canale e sulla struttura dei peptidi amiloidei coinvolti nelle malattie neurodegenerative.
- Studio dell'interazione lipide-proteina in membrane modello.
- Studio in colture cellulari dell'attività di alcune molecole (biologiche e non) e determinazione della loro citotossicità.

Laboratorio B10 stanza 322 (Proff. R. Mallamaci, D. Meleleo, V. Scalera)

Principali linee di ricerca:

- Effetto dei metalli pesanti sull'attività canale e sulla struttura dei peptidi amiloidei coinvolti nelle malattie neurodegenerative.
- Studio dell'interazione lipide-proteina in membrane modello.
- Studio in colture cellulari dell'attività di alcune molecole (biologiche e non) e determinazione della loro citotossicità.

Laboratorio B10 stanza 322 (Proff. V. Scalera, R. Mallamaci, D. Meleleo)

- 1) Trasporti di membrana.

DIPARTIMENTO DI CHIMICA

Laboratori 201/202 (Proff. C. Pacifico, F. Arnesano, F.P. Intini, N. Margiotta)

Caratterizzazione biofisica e strutturale, mediante tecniche a raggi X e spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (NMR) in soluzione ed in cellula, di addotti di farmaci e ioni metallici con biomolecole coinvolte nel cancro e nella neurodegenerazione e studio dei processi di trasporto e di regolazione genica rilevanti per la comprensione dei meccanismi di patogenesi e per la terapia.

Temi di ricerca correnti:

- Studio dei meccanismi di trasporto di antitumorali a base di platino e basi molecolari della chemioresistenza
- Studio dell'omeostasi del rame nel nucleo e meccanismi di regolazione genica mediata dal rame
- Caratterizzazione biofisica e strutturale di oligomeri di tipo amiloide e loro interazione con membrane
- Interazione di nanoparticelle metalliche con proteine e prove di tossicità

Sintesi e caratterizzazione strutturale (mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare e tecniche a raggi X) di nuovi composti di metalli di transizione (platino, renio, etc) da usarsi come farmaci per la diagnosi e terapia di stati patologici (malattie tumorali e neurodegenerative). Valutazione dell'effetto biologico di tali composti e studio della loro interazione con biomolecole (proteine, acidi nucleici e loro componenti).

Temi di ricerca correnti:

- Sintesi, caratterizzazione e studio dell'interazione con biomolecole di complessi di platino(II) e platino(IV) per il trattamento del cancro colon-rettale anche ossaliplatino-resistente.
- Sintesi, caratterizzazione e studio dell'interazione con biomolecole di complessi di renio freddo utilizzabili come agenti radiodiagnostici e radioterapeutici.

-Sviluppo di sistemi di rilascio inorganici per il "drug targeting e delivery" ai tumori ossei di farmaci antitumorali di platino."

Laboratori 03/33/20/27 (Prof. N. Ditaranto)

Le tematiche di ricerca svolte presso i laboratori indicati sono principalmente incentrate sulla preparazione e la caratterizzazione analitica di materiali nanostrutturati per applicazioni antimicrobiche.

Le attività sono spesso svolte in collaborazione con gruppi di ricerca di altre Università e sono inquadrare nell'ambito di progetti di ricerca finanziati a livello nazionale ed internazionale.

Nello specifico gli argomenti sono:

-Preparazione mediante procedure elettrochimiche e fisiche di nanomateriali con proprietà antimicrobiche.

-Inclusione di nanoantimicrobici in matrici polimeriche per la realizzazione e la modifica di: 1. imballaggi alimentari funzionali; 2. dispositivi di protezione individuale con proprietà antimicrobiche; 3. tessuti e rivestimenti antimicrobici.

Laboratorio 28 (Proff. C.Calvano, T.Cataldi, F.Palmisano, I.Losito)

Utilizzo di tecniche avanzate di spettrometria di massa accoppiate a cromatografia liquida per applicazioni in campo alimentare e clinico.

In particolare, attuali linee di ricerca riguardano:

- 1) caratterizzazione del lipidoma in fibroblasti per individuazione di marker precoci di malattia di Parkinson;
- 2) caratterizzazione di componenti minoritari per la tutela e la valorizzazione degli alimenti.

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE DI BASE, NEUROSCIENZE E ORGANI DI SENSO

Laboratorio 3-01, 3-02B, 3-02 Nuovo Complesso Scienze Biomediche, III piano (Policlinico)

(Proff. D. De Vito, F. Coscia)

- 1) Epidemiologia delle infezioni enteriche in Puglia, con valutazione microbiologica dei ceppi isolati e valutazione della antibiotico resistenza;
- 2) Epidemiologia delle infezioni sessualmente trasmesse con analisi microbiologica dei ceppi isolati e valutazione dell'antibiotico resistenza;
- 3) Studio sulla incidenza delle infezioni da HPV nella popolazione femminile e maschile pugliese;
- 4) Studio sulle infezioni ginecologiche e valutazione del rischio di sterilità;
- 5) Studio sulla incidenza di infezioni in pazienti sottoposti all' intervento di vescica artificiale;
- 6) Studio sulle infezioni nosocomiali con valutazione della eziologia microbica e dell'antibiotico resistenza;
- 7) Valutazione fenotipica e genotipica della produzione di "slime" da parte di ceppi isolati da infezioni da impianti ortopedici;
- 8) Studi di biologia molecolare su ceppi batterici isolati da infezioni ospedaliere;
- 9) Valutazione microbiologica della contaminazione di cibi quali verdure, latte, formaggi e mitili;
- 10) Studi di biologia molecolare in Salmonella spp. : analisi di profili elettroforetici dei ceppi mediante Elettroforesi in campo pulsato, correlazioni con il profilo di antibiotico resistenza

- 11) Diagnostica delle infezioni da *Helicobacter pylori* e studi epidemiologici di correlazione con la gastrite e le patologie intestinali;
- 12) Studio sulla incidenza delle infezioni da ferita chirurgica: identificazione ceppi e valutazione dell'antibiotico resistenza;
- 13) Impiego di metodiche immunoenzimatiche e biomolecolari per l'identificazione dei sierotipi di *Salmonella* spp., valutazione dell'antibiotico resistenza e individuazione di eventuali correlazioni.