



DIPARTIMENTO DI FARMACIA - SCIENZE DEL FARMACO

Temi di ricerca trattati nei vari laboratori

Laboratori di Chimica Farmaceutica

Proff. M. Catto, 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 monoamino ossidasi (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.

Proff. S. Cellamare, C. Altomare, M. De Candia

- Progettazione, sintesi e relazioni struttura-attività di agenti ad attività antitrombotica e neuroprotettiva.
- 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.
- Caratterizzazione chimico-fisica di nuovi composti di interesse farmaceutico e sviluppo nuovi metodi analitici spettrometrici e cromatografici.

Proff. N. De Laurentis, F. Corbo

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 tensione
- sintesi di composti a struttura eterociclica ad attività antimicrobica e antitumorale.

- studi di formulazione farmaceutica di molecole di nuova sintesi con ciclodestrine e composti favorenti il 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.

Proff. F. Loiodice, P. Tortorella, A. Laghezza

- Effetti ipolipidemizzanti e anti-diabetici dei recettori nucleari PPARs: studio delle relazioni struttura-attività di nuovi ligandi ad azione agonista e/o antagonista.
- Progettazione e sintesi di nuovi inibitori di Metalloproteinasi di Matrice (MMP) a potenziale attività antitumorale.

Proff. A. Carrieri, G. Fracchiolla, G.G. Carbonara

Le principali tematiche di ricerca sono:

- 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
- 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
- Progettazione *in-silico* di modelli farmacoforici e sintesi di nuovi ligandi modulatori dei canali ionici voltaggio-dipendenti (CIC1-7, 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'obiettivo 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.

Proff. G. Lentini, A. Carocci, M. Cavalluzzi

- 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.

- 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 ottendersi 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.

- 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*).
- 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.

- 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.

- 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.

- 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.

- 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.

- 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*.

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 voltaggio dipendenti, 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.

Proff. A. Scilimati, S.Ferorelli, 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.

Proff. M. Leopoldo, E. Lacivita

- 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 sottotipo 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.
- 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.
- 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.

Proff. F. Berardi, C. Abate, M.Niso

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.

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.

Proff. N. Colabufo, R. Perrone, 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 ¹¹C- e ¹⁸F-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.

Sezione di Farmacologia

Proff. D. Conte, A. De Luca, D. Tricarico, S. Pierno, 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
- *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

Laboratori di Tecnologia Farmaceutica

Proff. M. Franco, A. Lopedota, N. Denora, V. Laquintana, A. Cutrignelli, A. Lopalco

- 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, esperimenti elevati livelli di TSPO.
- 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).
- 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.
- Miglioramento delle proprietà biofarmaceutiche di principi attivi tramite complessazione, cosolvenza, dispersioni solide, micellizzazione.
- Studi preformulativi e formulativi finalizzati alla individuazione di nuove forme farmaceutiche.

Proff. A. Trapani, D. Mandracchia

- 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.
- 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...).
- 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.

Laboratori di Chimica Organica

Proff. V. Capriati, F.M. Perna, P. Vitale, L. Piemontese

- 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.
- 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.
- 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).
- Catalisi enzimatica e biotrasformazioni applicate alla sintesi stereoselettiva di prodotti, intermedi e "target" di interesse sintetico-preparativo e farmaceutico:
 1. Sintesi stereoselettiva di composti organici otticamente attivi mediante processi di *green-chemistry* bio-assistiti o chemo-enzimatici (biocatalisi con enzimi, lieviti, fermentazioni);
 2. Studio di metodologie innovative di sintesi asimmetrica mediante biocatalisi per la preparazione di prodotti enantiomericamente puri;
 3. 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.

Proff. R. Luisi; L. Degennaro, 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, tiazolidine, 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.

Laboratori di Fitochimica

Proff. P. Avato, M.P. Argentieri

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

Laboratorio Microbiologia

Prof. 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 olii essenziali in associazione con altre sostanze di origine vegetale o sintetica.

Valutazione dell'attività antimicrobica degli olii 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 di Patologia

Proff. M. Coluccia, A. Pannunzio

L'attività sperimentale è suddivisa in tre settori interconnessi:

- *Tumor targeting* di farmaci antitumorali su base genomica e proteomica.
- Interazioni molecolari
- 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.