

Dottorato di Ricerca Scienze del Farmaco – XXX ciclo

Riassunto dell'attività di ricerca svolta nel triennio 2014-2017

Il mio Dottorato di Ricerca in Scienze del Farmaco presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università di Salerno è iniziato nel 2014 sotto la supervisione della Dr. Anna Ramunno.

Il mio progetto di ricerca dal titolo: “*Modulatori di interazioni proteina-proteina ad attività antitumorale*” ha avuto come obiettivi lo sviluppo di:

- 1) modulatori dell'interazione p53/MDM2 e/o p53/MDM4;
- 2) modulatori della polimerizzazione della tubulina (MTAs, Microtubule-Targeting Agents).

Per la realizzazione di nuovi modulatori dell'interazione p53/MDM2/MDM4 è stato utilizzato come lead compound il composto 4-benzoil-1-(4-metilbenzil)-*N*-(3-clorobenzil)-5-metil-1H-pirrolo-2-carbossamide, che ha manifestato una selettiva azione citotossica verso cellule di melanoma M14 con $IC_{50} = 2.5 \mu M$ ed una potenziale attività inibitoria dell'interazione p53/MDM2. Nell'ambito del presente progetto di ricerca sono stati sintetizzati analoghi del lead di riferimento sia per una migliore comprensione del meccanismo d'azione di questa classe di composti che nell'intento di ampliarne il potenziale farmacologico. I risultati preliminari ottenuti sono stati presentati al Congresso SCI, Società Chimica Italiana (Paestum, 10-14 Settembre 2017).

Per l'individuazione di nuovi MTAs è stato considerato come lead compound il derivato pirrolico benzossazepinico (7 -[(dimetilcarbamoyl)ossi]-6-(2-naftil)pirrolo-[2,1-d][1,5]benzoxazepina) (PBOX-6), riportato in letteratura come agente depolimerizzante i microtubuli. Nell'ambito del presente progetto di ricerca sono stati realizzati suoi analoghi modificati nella porzione benzofusa dal momento che essa non è stata finora adeguatamente indagata, al fine di ampliare gli studi SAR e migliorare il profilo farmacologico di questa classe di molecole.

Nel corso del triennio ho anche preso parte alla realizzazione di nuovi composti a struttura benzossazinonica che sono stati testati come inibitori duali AK/GSK-3 β . I risultati di questo studio sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 29; 438-457.

Infine, ho trascorso sei mesi presso l'Università di Groningen (Olanda) nel Dipartimento di Drug Design sotto la supervisione del Prof. A. Domling.

Durante questo periodo mi sono occupata della progettazione e della sintesi di nuovi modulatori dell'interazione *IL17A/IL17RA*; per questi composti è in corso la stesura di un brevetto.