

# CHI SIAMO...

## *Gruppo di Ricerca*

- ***Prof.ssa Vittoria Colotta*** (*Chimica Farmaceutica e Tossicologica II*)
- ***Prof.ssa Daniela Catarzi*** (*Analisi dei Medicinali; Progettazione e Sintesi dei Farmaci - ADE*)
- ***Prof.ssa Flavia Varano*** (*Analisi dei Medicinali I - Farmacia*);  
*Progettazione e Sintesi dei Farmaci - ADE*)
- ***Dott.ssa Erica Vigiani*** } *Dottorande*
- ***Dott.ssa Sara Calenda*** }
- ***Dott.ssa Chiara Maltinti***    *Borsista di ricerca*

# ...quale opportunità vi offriamo...

## Tesi sperimentale di chimica farmaceutica

### Dove siamo...

*Dipartimento NEUROFARBA - Sezione di Farmaceutica e Nutraceutica  
Ex Edificio Scienze Farmaceutiche, Via U. Schiff, 6 - Polo di Sesto  
Fiorentino*



Richiesta ingresso  
con circa 1 anno di anticipo

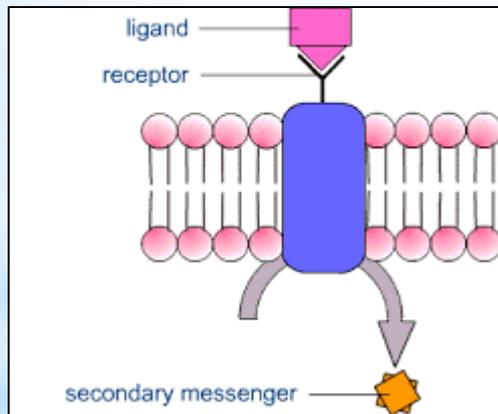
Durata 8-10 mesi

Inizio tesi sperimentale con 0-2 esami da sostenere (anche questo influenza la durata del percorso) e tirocinio concluso. Si consiglia che sia stato superato (o perlomeno in preparazione) l'esame di Metodi Fisici in Chimica Organica.

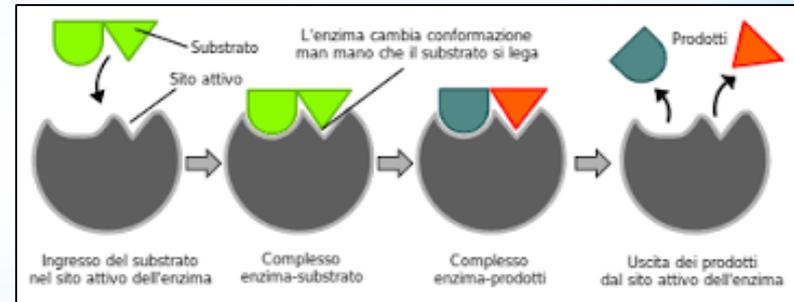
Frequenza giornaliera (tempo pieno)

# Di cosa ci occupiamo.....

Progettazione e sintesi di composti organici  
in grado di interagire con opportuni *target biologici* quali  
recettori e/o enzimi



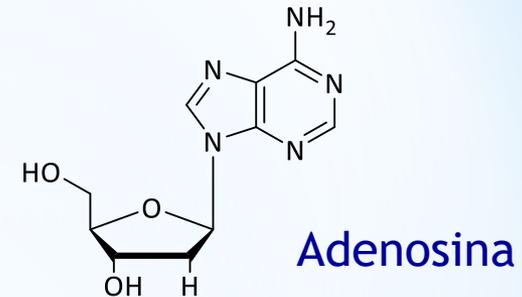
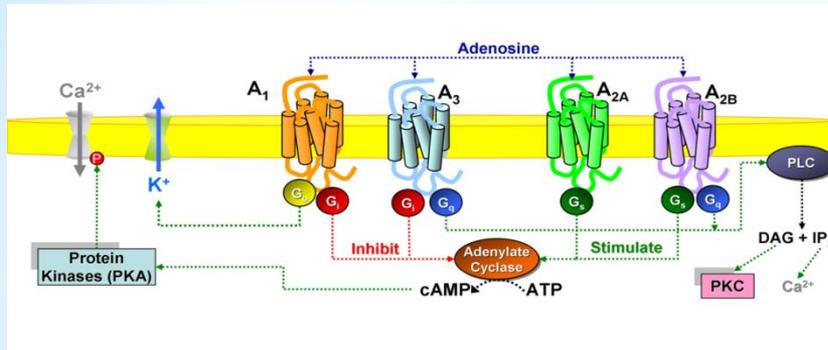
Macromolecole coinvolte nella  
trasmissione chimica dei segnali



Catalizzatori delle reazioni  
nei sistemi biologici

# I TARGET SPECIFICI DEI LIGANDI PROGETTATI E SINTETIZZATI NEL NOSTRO LABORATORIO SONO:

- **Recettori adenosinici ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ,  $A_3$ )**

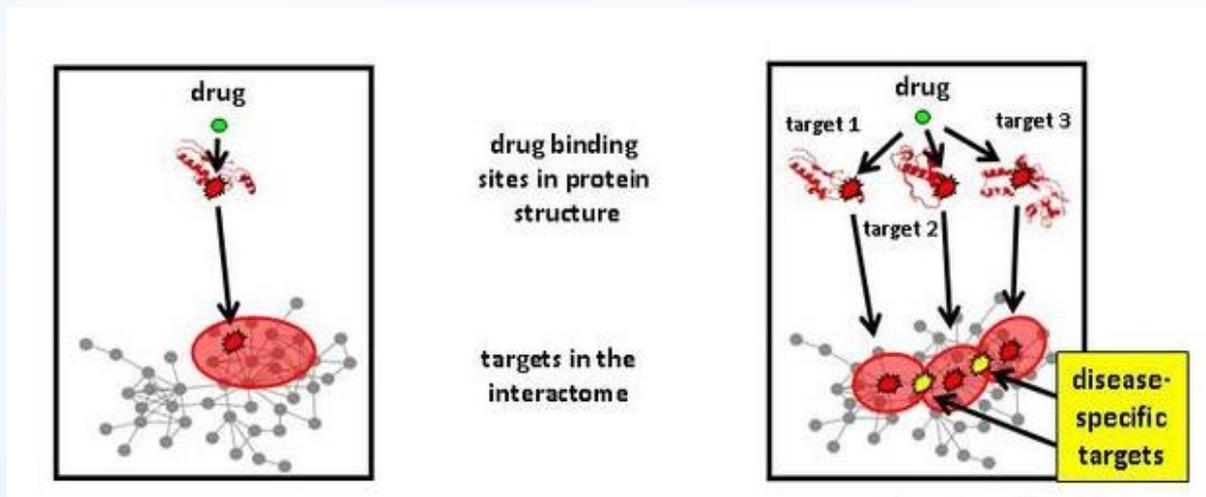


- **5'-Ectonucleotidasi (CD73):** trasforma AMP in adenosina
- **Anidrasi Carbonica (AC):** catalizza la reazione
$$CO_2 + H_2O \longrightarrow H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$
- **Caseina chinasi 1 $\delta$  (CK1 $\delta$ ):** fosforila i residui di Ser e Thr in un elevato numero di proteine

# Progettiamo e sintetizziamo...

...single target drug

...multitarget drug

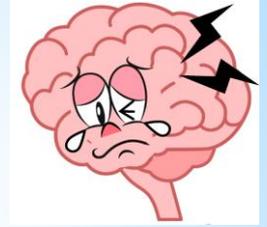


**Il composto multitarget offre vantaggi sia rispetto ad un single-target che ad un cocktail di farmaci**

- Maggiore efficacia farmacologica (sinergia dei singoli effetti);
- no rischio interazione fra farmaci diversi;
- migliore profilo farmacocinetico;
- somministrazione facilitata e migliore compliance del paziente.

...per la terapia di...

...malattie neurodegenerative...



Acute

- Trauma cerebrale
- Ictus (ischemia)



Disordini neurodegenerativi  
cronici

Croniche

- Parkinson
- Alzheimer
- Huntington
- Sclerosi multipla
- Glaucoma

...e altre patologie ad elevato impatto sociale

- Cancro

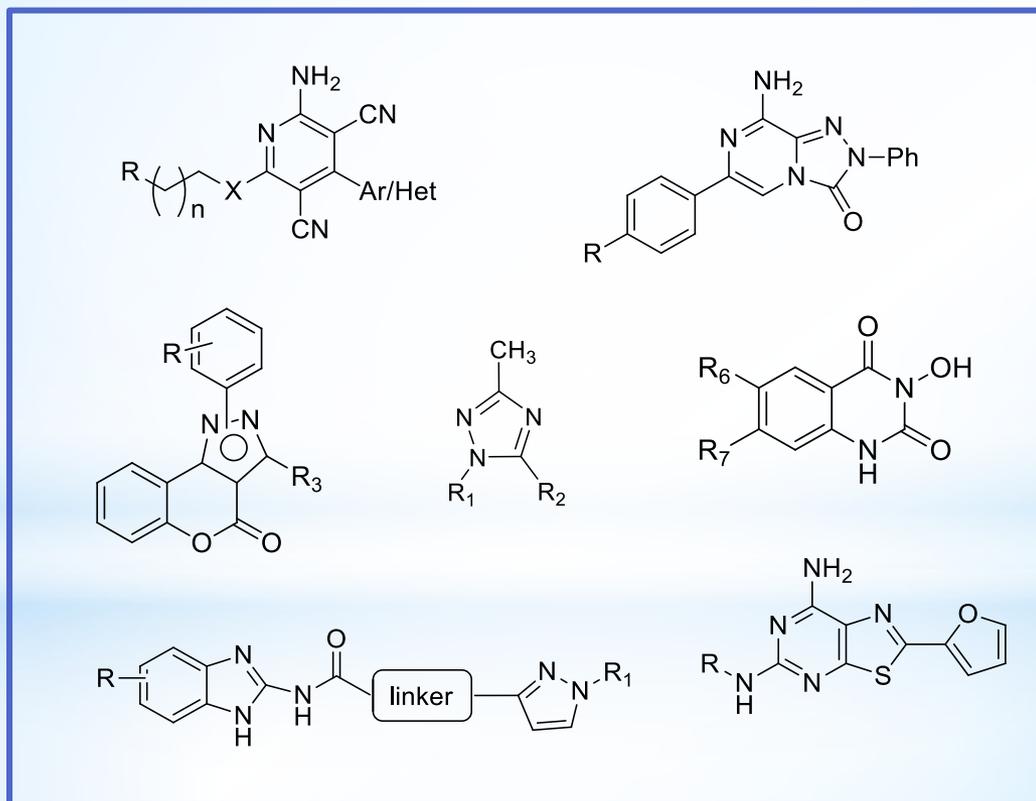


- Lesioni cutanee croniche (conseguenti a patologie come il diabete)

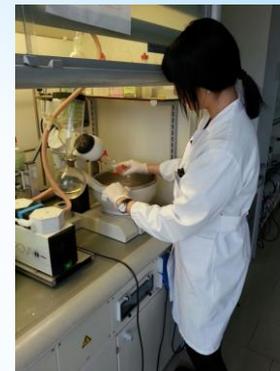
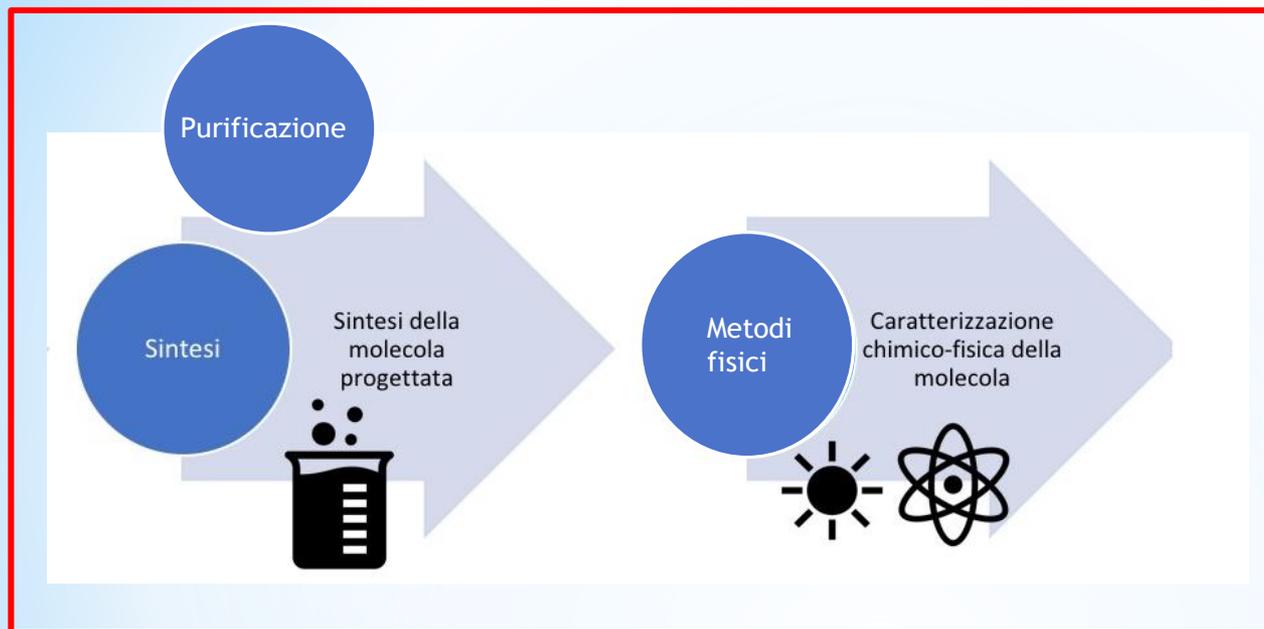


# Di cosa mi occuperò per la realizzazione del mio progetto di tesi?

Sintesi (e non solo...) di piccole molecole organiche di interesse farmaceutico a struttura eterociclica



# ...e non solo sintesi...



- *Purificazione* (scelta del metodo: cromatografia, cristallizzazione, sublimazione...)
- *Caratterizzazione strutturale* (NMR, IR, Massa, RX...) e *chimico-fisica* (pf, pe, ...)
- *Scelta della procedura sintetica* più versatile e sua ottimizzazione
- *Ricerca bibliografica* nelle banche dati disponibili.
- Possibile *interazione con altri gruppi* (molecular modeling, farmacologia) che collaborano al progetto.



# Collaborazioni previste per la realizzazione del progetto di tesi

## ✓ **Biologi molecolari.**

Screening preliminare per valutare affinità, potenza e profilo farmacologico (binding recettoriale, test funzionali, inibizione/attivazione enzimatica) dei composti sintetizzati.



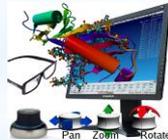
## ✓ **Farmacologi.**

- i) Valutazione farmacologica di composti selezionati in modelli *in vitro*.
- ii) *Selezione dei composti migliori e validazione farmacologica in vivo* in modelli animali delle patologie in cui i target prescelti sono coinvolti.



## ✓ **Modellisti molecolari.** Studi in silico a vari livelli di sviluppo del progetto:

- i) progettazione del ligande;
- ii) ottimizzazione della sua interazione con il target;
- iii) ottimizzazione della sua farmacocinetica.



- ## ✓ **Tecnologi farmaceutici.** Sviluppo di una formulazione farmaceutica per il composto migliore e sua validazione.



# PROGETTI MULTIDISCIPLINARI

# I nostri collaboratori...

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale-  
Sez. Farmacologia, Università di Ferrara*

Prof. Katia Varani  
Dott. Fabrizio Vincenzi



*Purine Pharmaceuticals  
Columbia University  
New Jersey Medical School, USA*

George Haskó



*Dipartimento di Farmacia  
Università di Cagliari*

Prof.ssa Micaela Morelli



*JSW Life Sciences GmbH, Graz*

Dr. Manfred Windisch



*Dipartimento di NEUROFARBA,  
sez. di Farmacologia  
Università di Firenze*

Dott. Lorenzo di Cesare Mannelli  
Prof. Carla Ghelardini

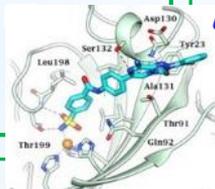


*Dipartimento di Chimica Ugo Schiff  
Università di Firenze  
Dr Natascia Mennini*



*Dipartimento di Neurofarba  
Laboratory of Molecular Modeling  
Università di Firenze*

Dr. Alessio Nocentini  
Dr Alessandro Bonardi  
Prof.ssa Paola Gratteri



*Dipartimento di Scienze Farmaceutiche  
Molecular Modeling Section  
Università di Padova*

Prof. Stefano Moro

*Dipartimento di Scienze  
Chimiche, Università di Camerino*

Prof. Diego Dal Ben

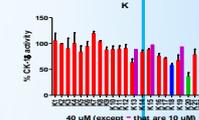
*Dipartimento di NEUROFARBA,  
sez. di Farmacologia  
Università di Firenze*

Prof.ssa Emanuela Masini  
Dott.ssa Elena Lucarini  
Dott.ssa Silvia Sgambellone



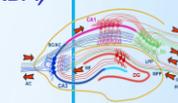
*Dipartimento di Scienze Chimiche e  
Farmaceutiche  
Università di Trieste*

Prof. Giampiero Spalluto  
Prof.ssa Stephanie Federico



*Dipartimento di NEUROFARBA,  
sez. di Farmacologia  
Università di Firenze*

Prof. Anna Maria Pugliese  
Dott. Elisabetta Coppi



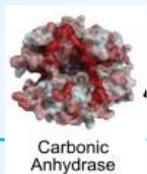
*Dipartimento di NEUROFARBA,  
sez. di Farmacologia  
Università di Firenze*

Prof.ssa Nicoletta Galeotti



*Dipartimento di NEUROFARBA,  
sez. di Farmaceutica e Nutraceutica  
Università di Firenze*

Prof. Claudiu Supuran  
Prof. Fabrizio Carta  
Dr Alessio Nocentini  
Dr Andrea Angeli



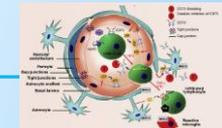
*Dipartimento di Scienze Chimiche  
Università di Camerino*

Prof.ssa Rosaria Volpini  
Prof.ssa Gabriella Marucci  
Prof.ssa Katia Lambertucci



*Centre de Recherche du CHU de Québec,  
Université Laval, Québec, Canada*

Prof. Jean Sévigny  
Dott. Julie Pelletier



# I nostri progetti...single-target

- ✓ Synthesis of amino-3,5-dicyanopyridine derivatives as selective **agonists of the adenosine A<sub>2B</sub> receptor** for their evaluation as novel therapeutic agents for the treatment of sepsis”
- ✓ **Agonisti A<sub>2B</sub> adenosinici** come nuovi agenti per promuovere la cicatrizzazione delle lesioni cutanee acute e croniche: dall’idea terapeutica alla formulazione

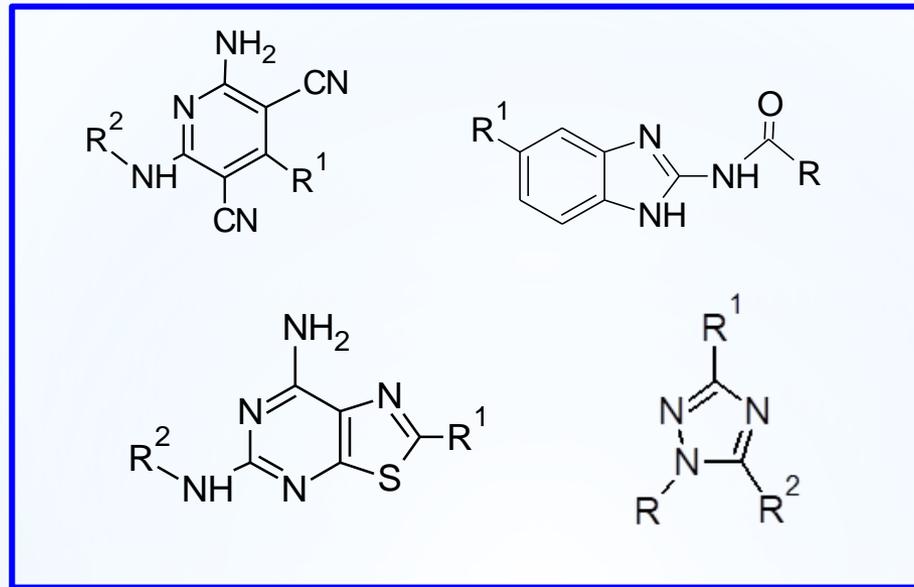


**Sintesi di composti a struttura  
ammino-3,5-dicianopiridinica**

## I progetti prevedono :

- razionalizzazione risultati biologici (docking molecolare) e ottimizzazione.
- valutazione della capacità di contrastare la sepsi in un modello murino;
- valutazione della permeabilità cutanea;
- valutazione della capacità di riparare le ferite (scratch test);
- progettazione di una formulazione farmaceutica per una applicazione cutanea e sua validazione

Targeting the **protein kinase CK1delta** as a strategy to enlarge the therapeutic toolbox against Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).



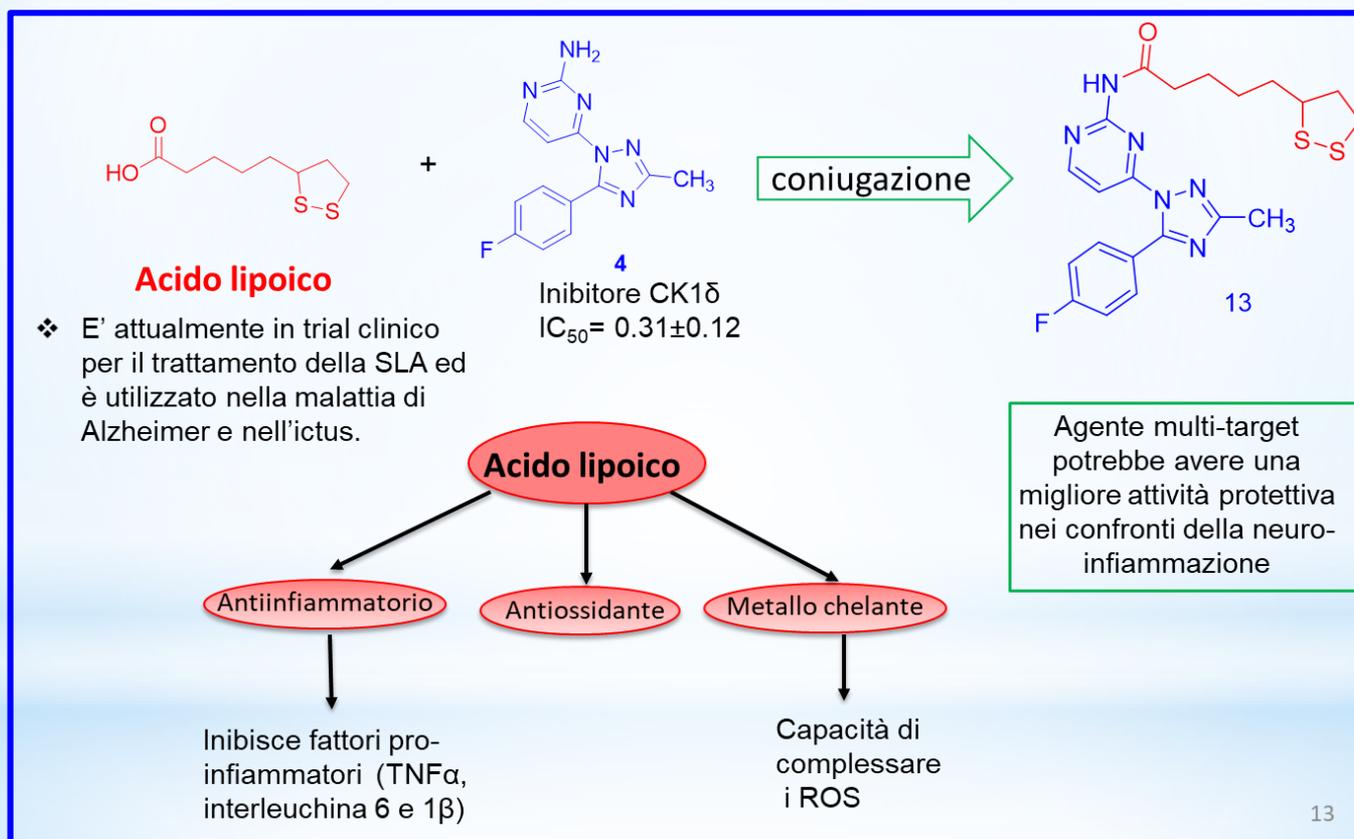
Selezione degli **inibitori di CK1 delta** più attivi dei quali verrà valutata:

- permeabilità attraverso la BBB;
- livelli dei biomarker della neuroinfiammazione;
- attività in un modello in vivo di SLA (Drosophila, primo screening)

# I nostri progetti ...multitarget

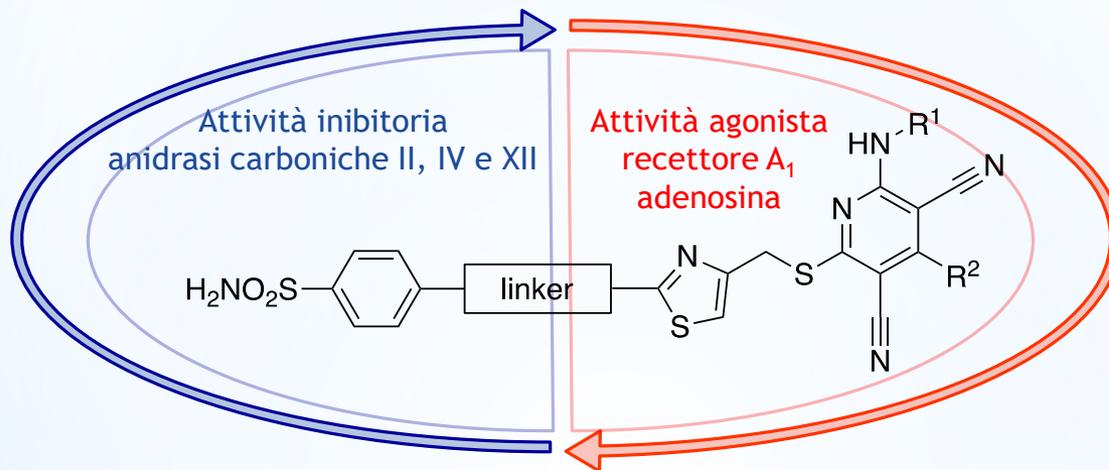
Targeting the **protein kinase CK1delta** as a strategy to enlarge the therapeutic toolbox against Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).

## Progettazione di composti multitarget



Valutazione della attività antiossidante ed effetti sulla neuroinfiammazione

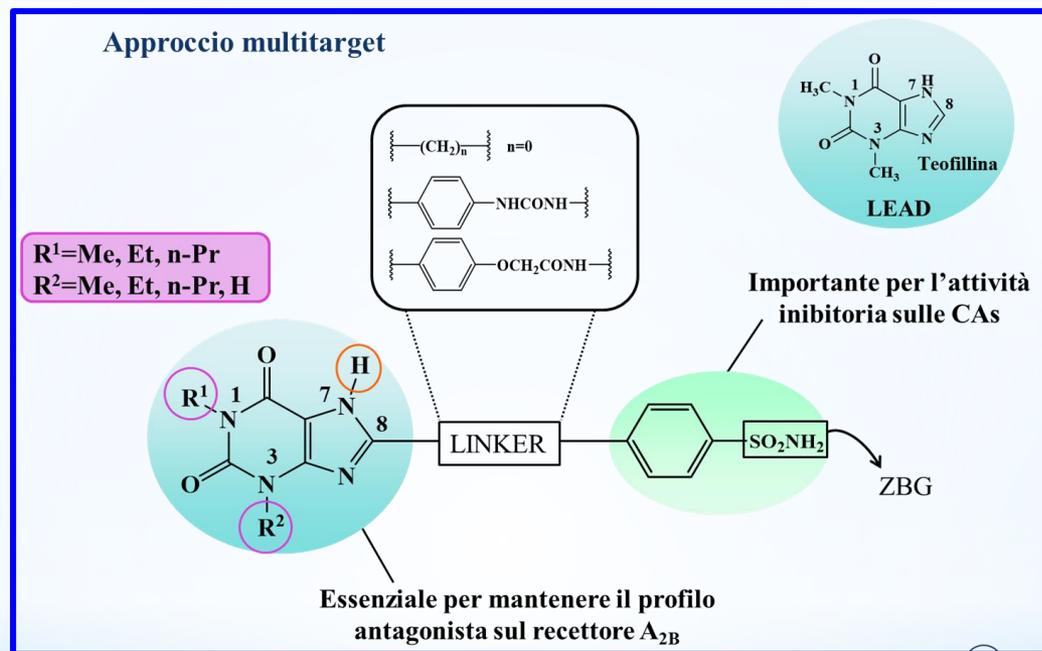
# Dual-acting amino-3,5-dicyanopyridines targeting the adenosine A<sub>1</sub> receptor and selected carbonic anhydrase isoenzymes. A combined therapy for glaucoma?



## Il progetto prevede :

- razionalizzazione delle RSA e ottimizzazione;
- valutazione della capacità di ridurre la IOP in un modello di glaucoma *in vivo*;
- progettazione di una formulazione farmaceutica per una applicazione topica

# Nuovi derivati xantینici quali agenti multitarget per la terapia del cancro: Antagonisti del recettore A<sub>2B</sub> adenosinico e inibitori delle anidraasi carboniche IX e XII”



Il progetto prevede la valutazione di:

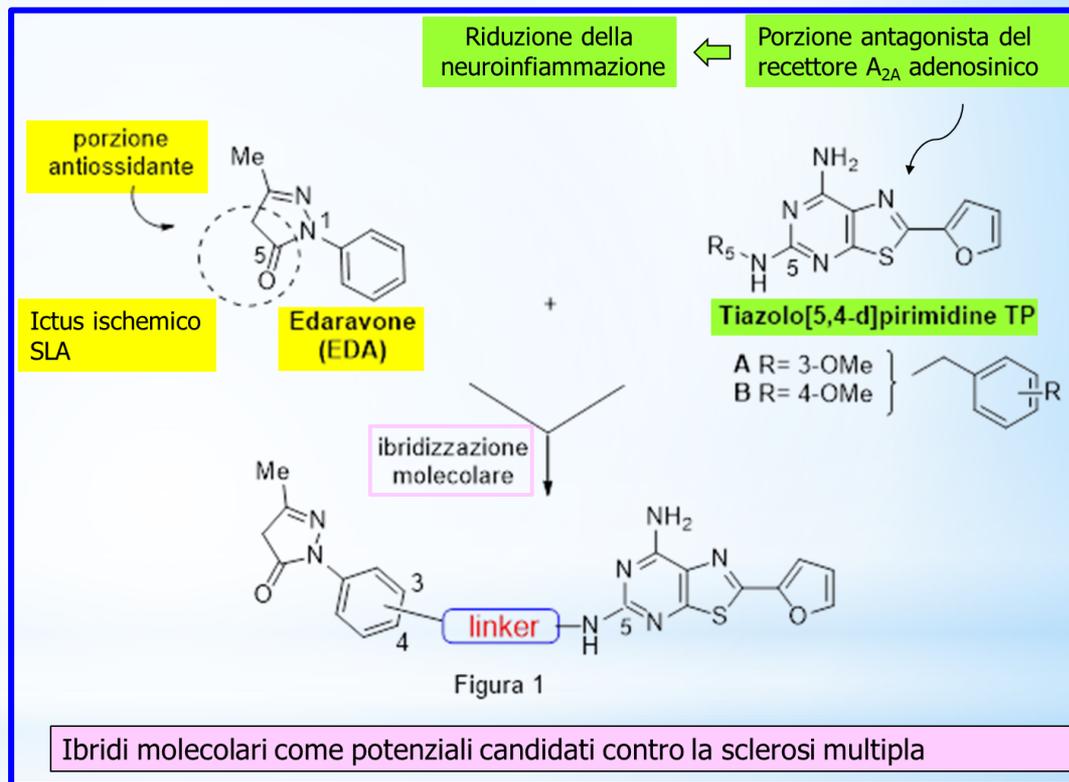
- razionalizzazione delle RSA e ottimizzazione
- valutazione della attività antitumorale

Approccio multitarget per la terapia della sclerosi multipla (SM) e di altre malattie demielinizzanti: progettazione, sintesi e valutazione pre-clinica di antagonisti dei recettori adenosinici  $A_{2A}$  ibridati con antiossidanti.

Valutazione di (primo screening *in vitro*):

- attività antiossidante,
- attività rimielinizzante, e
- effetti sulla neuroinfiammazione.

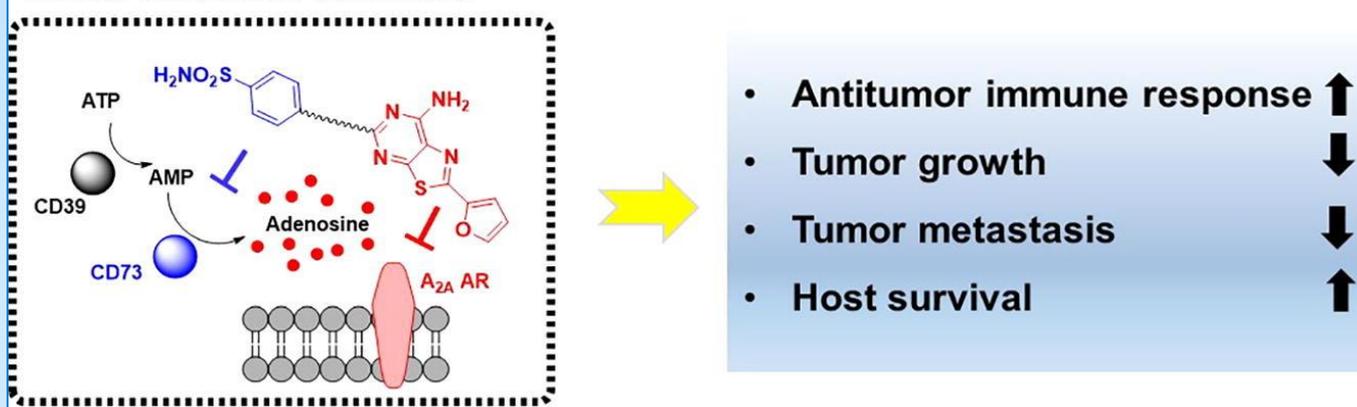
Valutazione in un modello animale di SM *in vivo*.



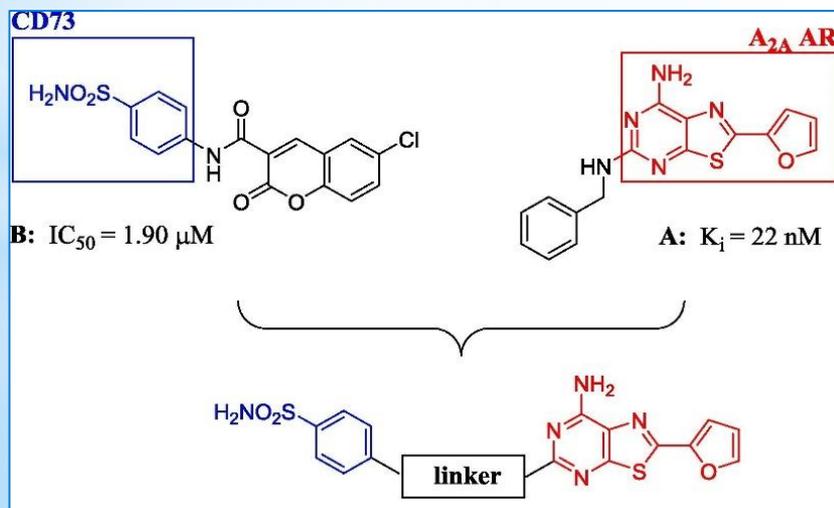
# Development of novel inhibitors of CD73 and Adenosine A<sub>2A</sub> receptor signaling for solid cancer therapy



## Tumor Microenvironment



## Thiazolo[5,4-d]pyrimidine derivatives



Valutazione della risposta immunitaria e quindi della attività antitumorale sia *in vitro* che *in vivo*

# Per informazioni più dettagliate....

➤ Prof.ssa Vittoria Colotta

*[vittoria.colotta@unifi.it](mailto:vittoria.colotta@unifi.it)*

➤ Prof.ssa Daniela Catarzi

*[daniela.catarzi@unifi.it](mailto:daniela.catarzi@unifi.it)*