BORSA SI STUDIO PRESSO IL DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMOLECOLARI DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI URBINO CARLO BO BANDITO CON DECRETO RETTORALE N. 452/2019 DEL 20/09/2019

**Progetto di ricerca: "*Progettazione e sintesi di composti attivi sul sistema endocannabinoide*".**

Il sistema "endo-cannabinoide" è costituito nel nostro organismo da un insieme di recettori cannabinoidi accoppiati a proteina-G (denominati $CB_1$ e $CB_2$), dai loro ligandi endogeni, chiamati endocannabinoidi, e da alcuni enzimi coinvolti nella loro biosintesi, trasporto e degradazione. I più importanti endocannabinoidi sono la *N*-arachidonoiletanolamide (anandamide, AEA) e il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG), entrambi sintetizzati "su richiesta" da fosfolipidi di membrana solo dove e quando l'organismo lo richiede per il suo corretto funzionamento. Dopo aver attivato i loro specifici recettori, AEA e 2-AG vengono degradati rispettivamente dagli enzimi FAAH (fatty acid amide hydrolase) e MAGL (monoacylglycerol lipase). Studi recenti hanno messo in evidenza che l'attivazione del sistema endocannabinoide può indurre una risposta autoprotettiva all'infiammazione, al dolore, a patologie neurodegenerative e persino al cancro, e quindi il miglioramento del tono endocannabinoide potrebbe rivelarsi utile per il trattamento di queste patologie. Ancora più importante, è da ritenersi l'osservazione che i composti che aumentano il tono endocannabinoide a livello locale inibendo gli enzimi FAAH o MAGL, non mostrano gli effetti collaterali indesiderati degli agonisti $CB_1$ esogeni.

Anche la melatonina, un neurormone biosintetizzato principalmente nella ghiandola pineale durante le ore notturne, sembra possedere proprietà neuroprotettive come risultato della combinazione di differenti attività che includono, tra le altre, la modulazione del sistema immunitario, effetti anti-ossidanti ed effetti antiinfiammatori.

Se si considera il fatto che diverse malattie neurodegenerative, quali ad es. la sclerosi multipla, sono patologie molto complesse accompagnate da infiammazione, severa compromissione del sistema immunitario e demielinizzazione, è abbastanza plausibile che agenti multifunzionali attivi su due o più target biologici coinvolti in tali processi possano risultare maggiormente efficaci.
Nel presente progetto verrà operato un approccio multi-target, che prevede la progettazione e sintesi di nuovi composti che interagiscano con due diversi sistemi neurochimici, potenzialmente in grado di esercitare azioni neuroprotettive, con benefici additivi o sinergici. In particolare è nostra intenzione sintetizzare composti in grado di combinare in un'unica molecola la capacità di attivare il sistema melatoninergico e di aumentare il tono endocannabinoide tramite inibizione dell'enzima FAAH o dell'enzima MAGL. I nuovi composti, potenzialmente in grado di esercitare entrambe le attività, saranno progettati sulla base di informazioni derivanti da modelli farmacoforici e recettoriali/enzimatici e da classi chimiche precedentemente sviluppate.