



1506  
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI URBINO  
CARLO BO



Cofinanziato  
dall'Unione europea



## CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN

### RESEARCH METHODS IN SCIENCE AND TECHNOLOGY

#### ANNO ACCADEMICO 2024/2025 - CICLO XL

#### PROGETTO DI DOTTORATO INNOVATIVO CON CARATTERIZZAZIONE INDUSTRIALE

#### BORSE DI STUDIO FINANZIATE DALLA REGIONE MARCHE-PR Marche FSE+ 2021-2027 Asse 4 OS 4a

Programmazione: Fondo Sociale Europeo Plus

Asse: Giovani

Obiettivo specifico

ESO4.1. Migliorare l'accesso all'occupazione e le misure di attivazione per tutti

TITOLO DEL PROGETTO: Sintesi Sostenibile ed Effetto Immunomodulatorio di Molecole Tioliche (SH4Immuno)

REFERENTE SCIENTIFICO: Prof. GIOVANNI PIERSANTI

I trattamenti che aumentano il glutatione ridotto (GSH) potenziano le risposte immunitarie, riducono le citochine infiammatorie e/o la gravità delle infezioni virali, tra cui coronavirus e influenza. Alcuni dei modi per garantire il GSH intracellulare sono: a) fornire i suoi precursori biosintetici, in particolare L-cisteina, nella forma più disponibile di N-acetilato (NAC); b) fornire derivati del Glutatione più stabili in plasma e che possano penetrare meglio all'interno delle cellule rispetto al GSH e successivamente essere convertiti in quest'ultimo ad opera degli enzimi presenti nella cellula. Nel primo caso, un coniugato amidico tra NAC e S-acetilcisteamina (I-152), è un composto in grado di incrementare marcatamente i livelli di GSH ed è stato dimostrato che, modulando i pathways redox sensibili dell'ospite sia in grado di inibire con efficacia il virus del SARS-CoV-2. Allo scopo di permettere uno studio approfondito di tale capacità, proponiamo una nuova sintesi sostenibile e scalabile di tale molecola. Sfruttando il nuovo protocollo proponiamo delle piccole modifiche strutturali a tale molecola al fine di realizzare uno studio struttura-attività (SAR) della capacità dei nuovi derivati tiolici di modulare i pathways redox sensibili dell'ospite coinvolti nella risposta immune/infiammatoria. Nel secondo caso proponiamo invece lo studio struttura-attività di diversi derivati del Glutatione stesso nella risposta immune/infiammatoria in un'infezione virale come l'influenza.

A tutt'oggi, I-152 è preparato a partire dalla cistina in 3 passaggi sintetici (doppia acetilazione delle funzioni amminiche, coupling amidico con la S-acetilcisteamina con agenti di coupling e riduzione del legame disolfuro ad opera di un agente riducente a base di fosforo. Sebbene sia un processo con una buona resa complessiva, l'utilizzo di reagenti costosi e l'anecessità di isolare intermedi poco solubili rendono la sintesi poco efficiente e sostenibile, compromettendo uno sviluppo industriale. La proposta di sintesi sostenibile e scalabile di I-152 prevede l'implementazione di "Micellar Media" nella sintesi chimica con l'obiettivo di adattare l'intero processo di produzione di I-152 in acqua. Per quanto riguarda invece i derivati del glutatione si propone lo studio struttura-attività di analoghi acilati sull'azoto o sullo zolfo ed inoltre la modifica differenziale chemio- e regio-selettiva della cisteina nativa del glutatione mediante l'uso di reagenti che formano deidroalanina all'interno della struttura del tripeptide, utilizzando approcci con basso impatto ambientale come processi organo- e foto-catalitici. Valutazione dell'espressione di citochine (IL-1, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$ , e TNF- $\alpha$ ) in diverse cellule immunitarie isolate da sangue periferico e stimolate con una miscela di peptidi di SARS-COV-2 trattate o meno con I-152 o suoi analoghi. Nel caso COVID-19, abbiamo una risposta infiammatoria fuori controllo ovvero una tempesta citochinica, in particolare di IL-6, una sindrome di attivazione dei



1506  
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI URBINO  
CARLO BO



Cofinanziato  
dall'Unione europea



macrofagi in cui sono inefficaci le difese antivirali. I trattamenti finora impiegati mitigano i sintomi clinici (es. ossigeno terapia, plasma iperimmune, Vitamina D) oppure sono farmaci aspecifici già usati in altre infezioni (antiretrovirali, idrossiclorochina) mentre il trattamento con antinfiammatori è in fase di valutazione.

Collaborano al progetto l'azienda GLUOS Srl, partner di Università straniere (Università di Amsterdam, ETH di Zurigo) e Cluster Marche MANUFACTURING.

Il periodo di studio e ricerca all'estero (6-9 mesi) sarà svolto presso una Università straniera (Università di Amsterdam, ETH di Zurigo o Max Plank Institute).