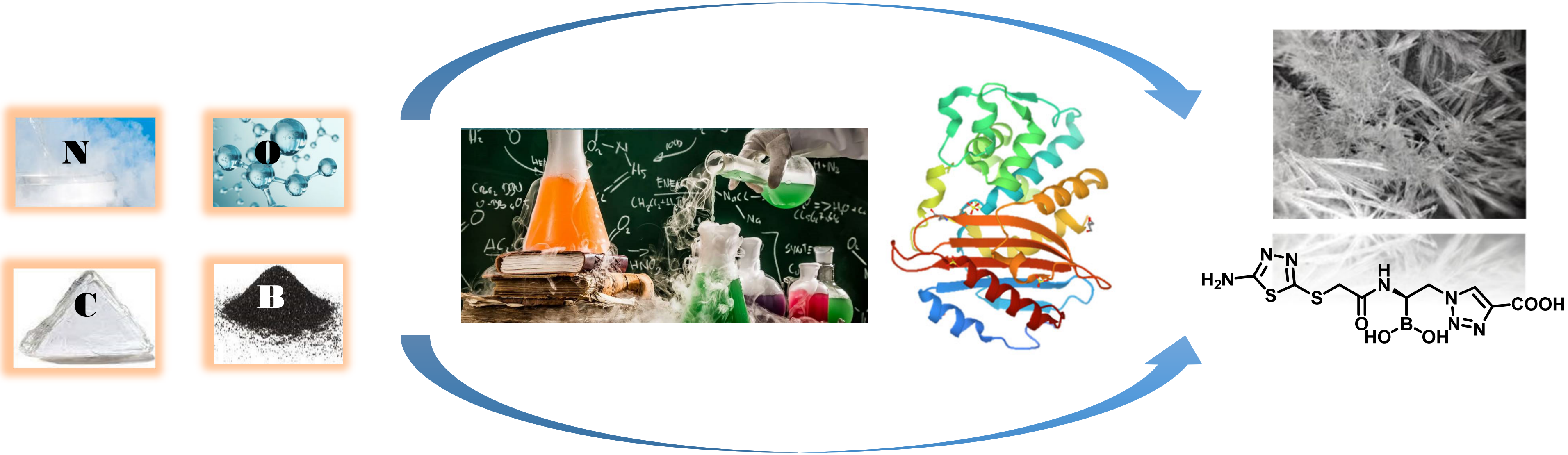
Tesi sperimentale in Chimica Organica


N
O
C
B
H₂N
N–N
S
S
O
H
N
B
HO
OH
N
N=N
COOH

Prof. Fabio Prati

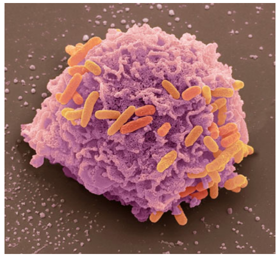
Prof.ssa Emilia Caselli

Prof. Francesco Fini

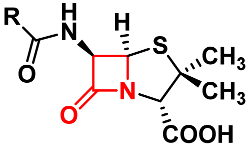
Dr. Nicolò Santi

Batteri e Resistenza Batterica

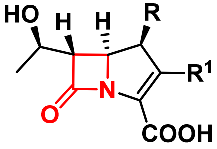
Le infezioni che colpiscono l’uomo sono spesso causate da batteri, microrganismi unicellulari capaci di attaccare il nostro organismo e provocare malattie anche molto gravi, talvolta letali



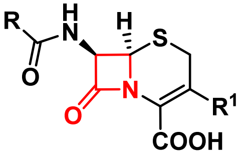
Per combattere le infezioni batteriche vengono utilizzati farmaci antibiotici, tra i quali gli **antibiotici β-lattamici** rappresentano la categoria più efficace e significativa


R
H
N
H
S
CH3
CH3
O
O
N
COOH

Penicillins


HO
H
H
R
R1
O
N
COOH

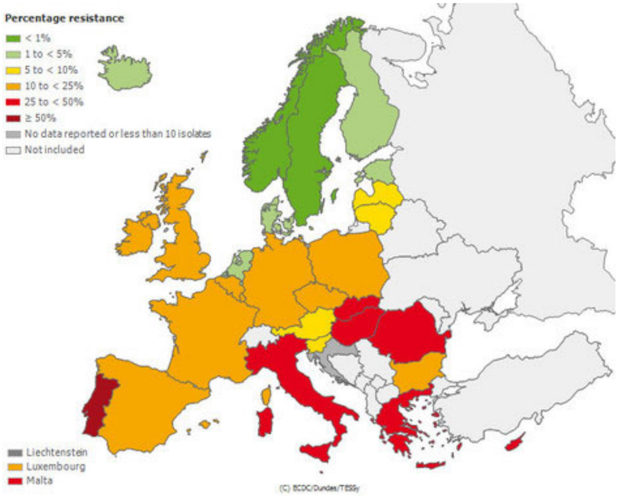
Carbapenems

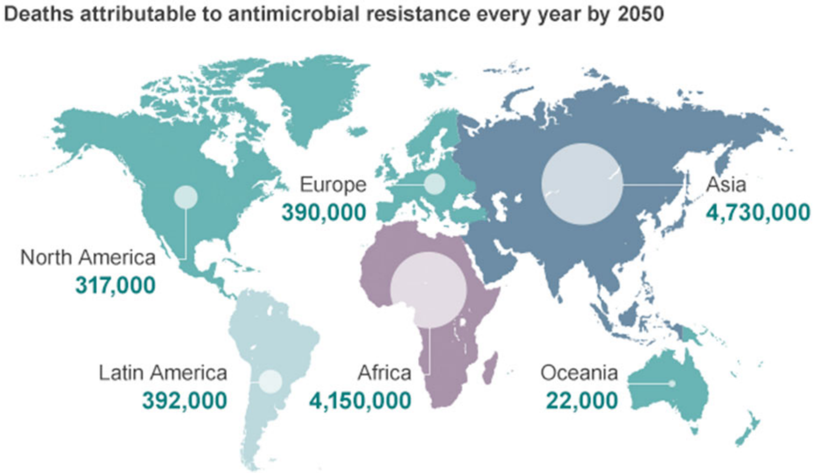

R
H
N
H
S
O
O
N
R1
COOH

Cephalosporins

Batteri e Resistenza Batterica

Un uso scorretto o eccessivo può favorire lo sviluppo dell’antibiotico-resistenza, rendendo i batteri sempre più forti e difficili da eliminare


Percentage resistance
< 1%
1 to < 5%
5 to < 10%
10 to < 25%
25 to < 50%
≥ 50%
No data reported or less than 10 isolates
Not included
Liechtenstein
Luxembourg
Malta
(C) ECDC/Dundas/TESSy

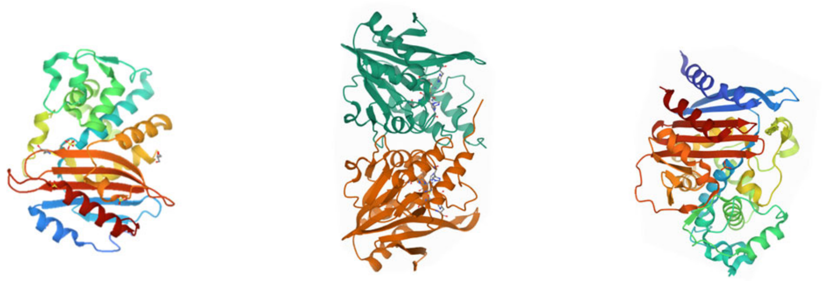

Deaths attributable to antimicrobial resistance every year by 2050

Europe
390,000
Asia
4,730,000
North America
317,000
Latin America
392,000
Africa
4,150,000
Oceania
22,000

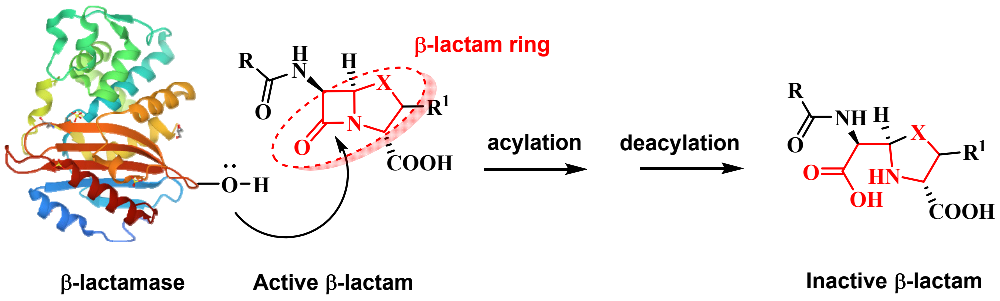
Oltre 5 milioni di persone all’anno muoiono a causa di infezioni causate da **resistenza antimicrobica**, con numeri destinati a crescere esponenzialmente nei prossimi decenni

β-lattamasi

Uno dei maggiori colpevoli delle infezioni causate da resistenza antimicrobica sono le **β-lattamasi**

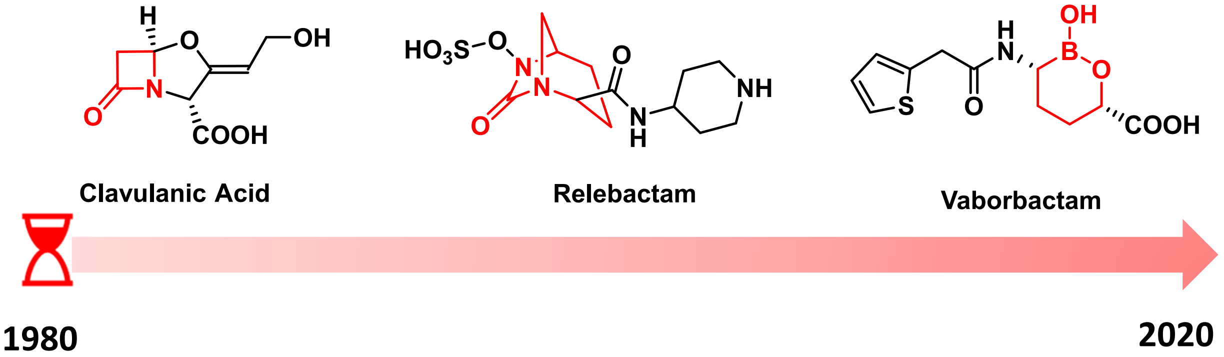


Le β-lattamasi sono enzimi che inattivano gli antibiotici β-lattamici tramite idrolisi, rendendoli incapaci di compiere alcuna attività antibatterica


β-lactam ring
R
H
N
H
X
R¹
O
O
N
COOH
O-H
acylation
deacylation
R
NH
H
O
X
R¹
O
HN
OH
COOH
β-lactamase
Active β-lactam
Inactive β-lactam

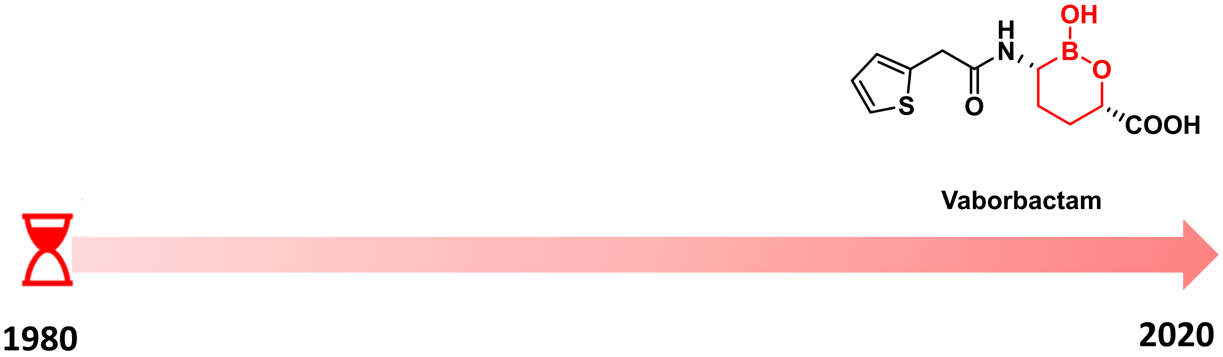
Inibitori delle β-lattamasi

Per rigenerare l’attivita’ antibatterica degli antibiotici β-lattamici sono stati sviluppati diversi **inibitori della β-lattamasi**

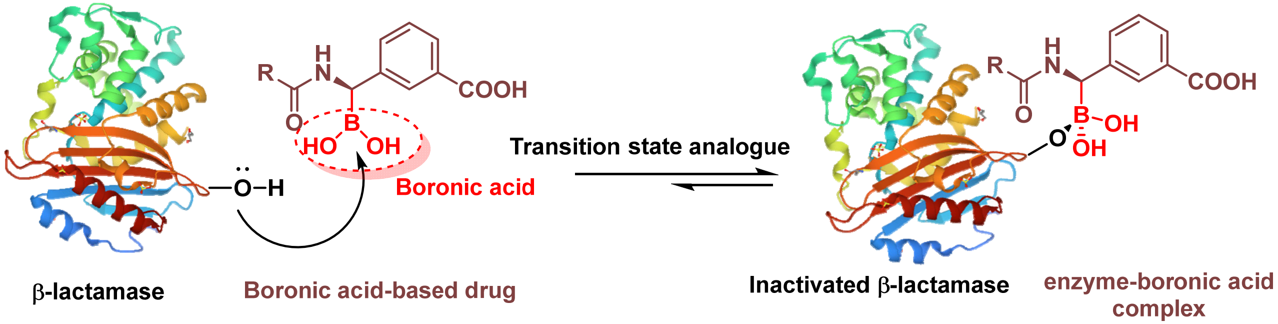

Clavulanic Acid
Relebactam
Vaborbactam
1980
2020

Inibitori delle β-lattamasi

Per rigenerare l’attivita’ antibatterica degli antibiotici β-lattamici sono stati sviluppati diversi **inibitori della β-lattamasi**

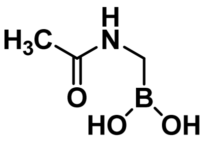

Vaborbactam
1980
2020

Tra gli inibitori piu’ interessanti, gli **acidi boronici** rappresentano una nuova’ entita’ per i batteri e inibiscono le β-lattamasi tramite la formazioni di un complesso covalente reversibile

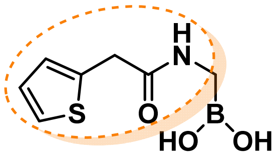

β-lactamase
Boronic acid
Boronic acid-based drug
Transition state analogue
Inactivated β-lactamase
enzyme-boronic acid complex

Cosa facciamo?

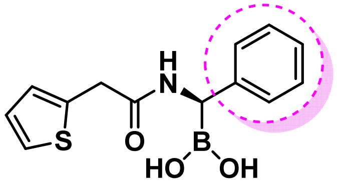
In particolare il gruppo Prati-Caselli-Fini e’ specializzato nella ricerca di nuovi inibitori della β-lattamasi contenenti **acidi boronici** come gruppo farmacoforo



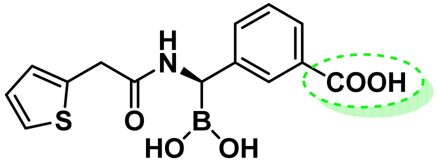
IC_{50} = 164 μM



IC_{50} = 2.9 μM



IC_{50} = 2 μM



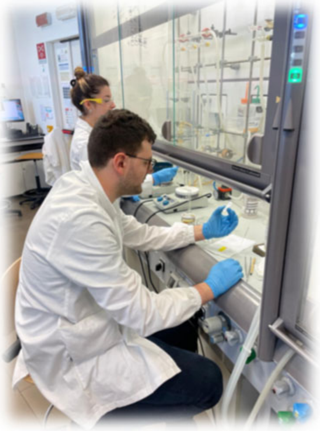
IC_{50} = 600 nM

Abbiamo bisogno di menti fresche, creative e appassionate!

Chi siamo

Ad oggi, il gruppo Prati-**Caselli**-Fini e’ composto da:

- 3 Professori
- 5 Assegnisti di ricerca
- 4 Tesisti (CTF e Farmacia)



Progetti di tesi

Sperimentali:

1. Sintesi stereoselettive di acidi boronici come inibitori di β-lattamasi
2. Sintesi "target-guided" di nuovi antibatterici
3. Reazioni di click chemistry per High Throughput Screening

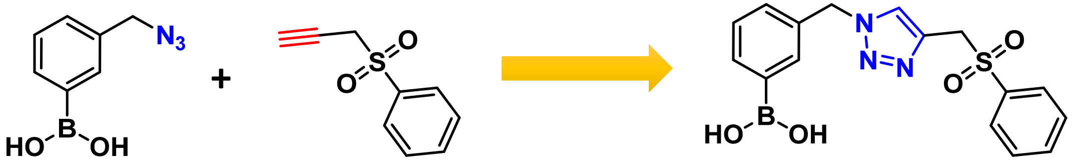
Compilative:

1. La Resistenza agli antibiotici: meccanismi molecolari, nuovi target antibatterici, nuovi antibiotici e nuovi inibitori
2. Il problema dei falsi positivi in ambito farmaceutico
3. Nuovi farmacofori e nuovi meccanismi d'azione di farmaci sul mercato o in via di sviluppo

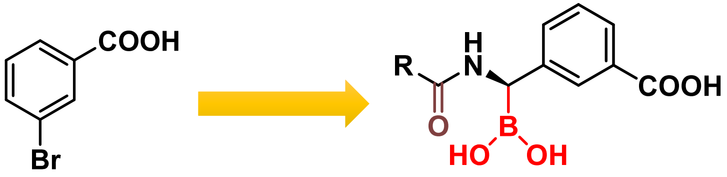
Tesi sperimentali: Progetto 1

1. Sintesi stereoselettive di acidi boronici come inibitori di β-lattamasi

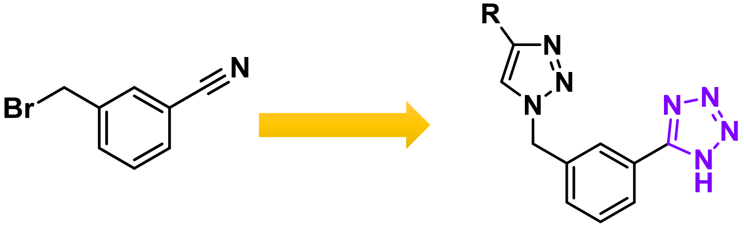
Reazioni di click chemistry

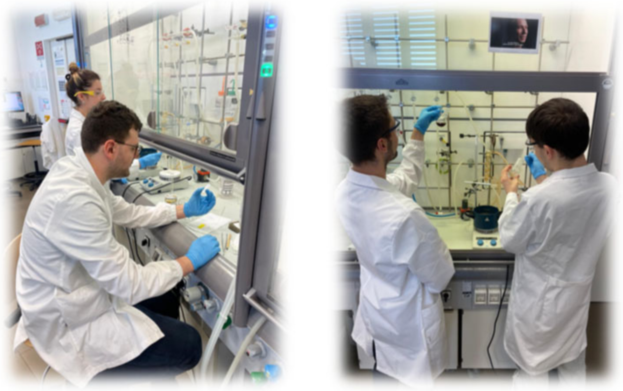

N3
HO B OH
+
O S O
N N N
HO B OH
O S O

Omologazioni stereoselettive


COOH
Br
R
H
N
O
B
HO OH
COOH

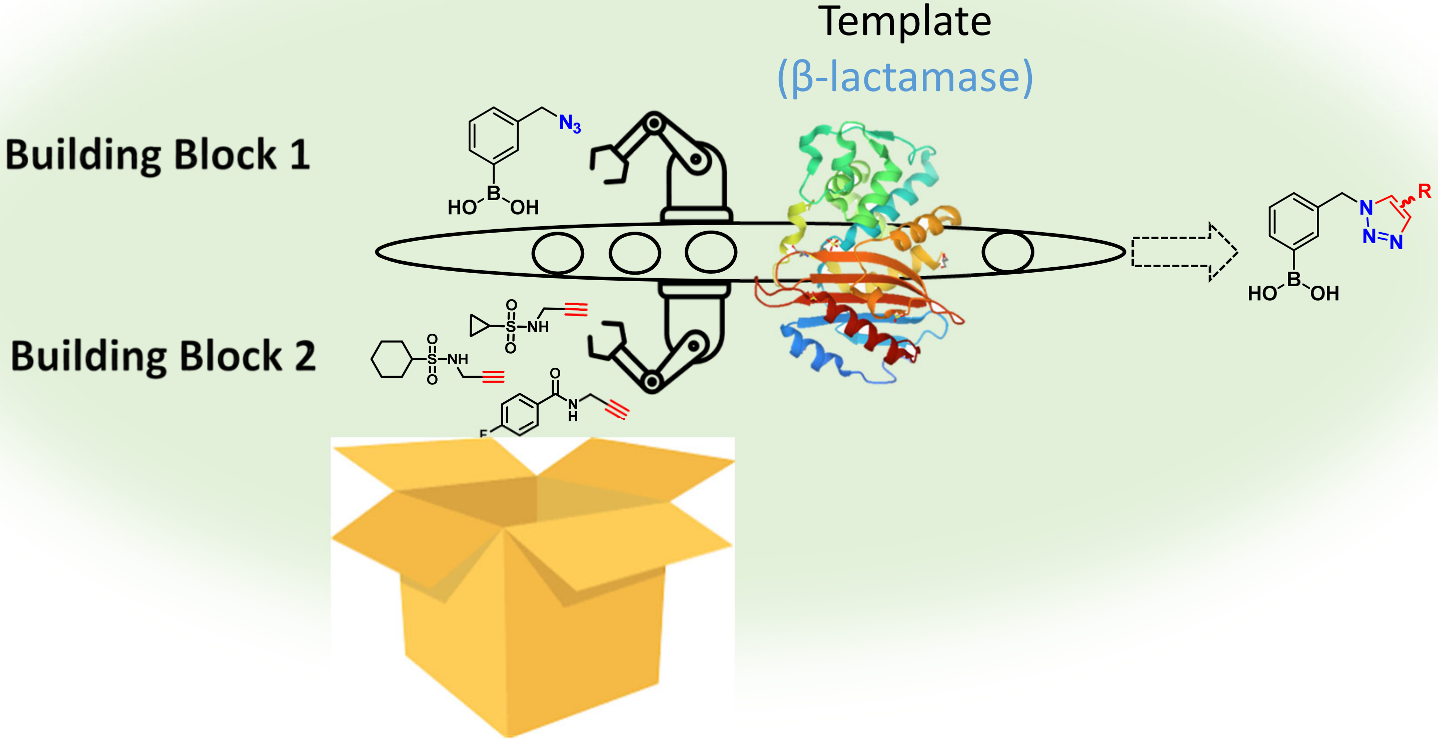
E tante altre…


Br
N
R
N
N
N
N N
N
N
H



Tesi sperimentali: Progetto 2

2. Sintesi "target-guided" di nuovi antibatterici



Template

(β-lactamase)

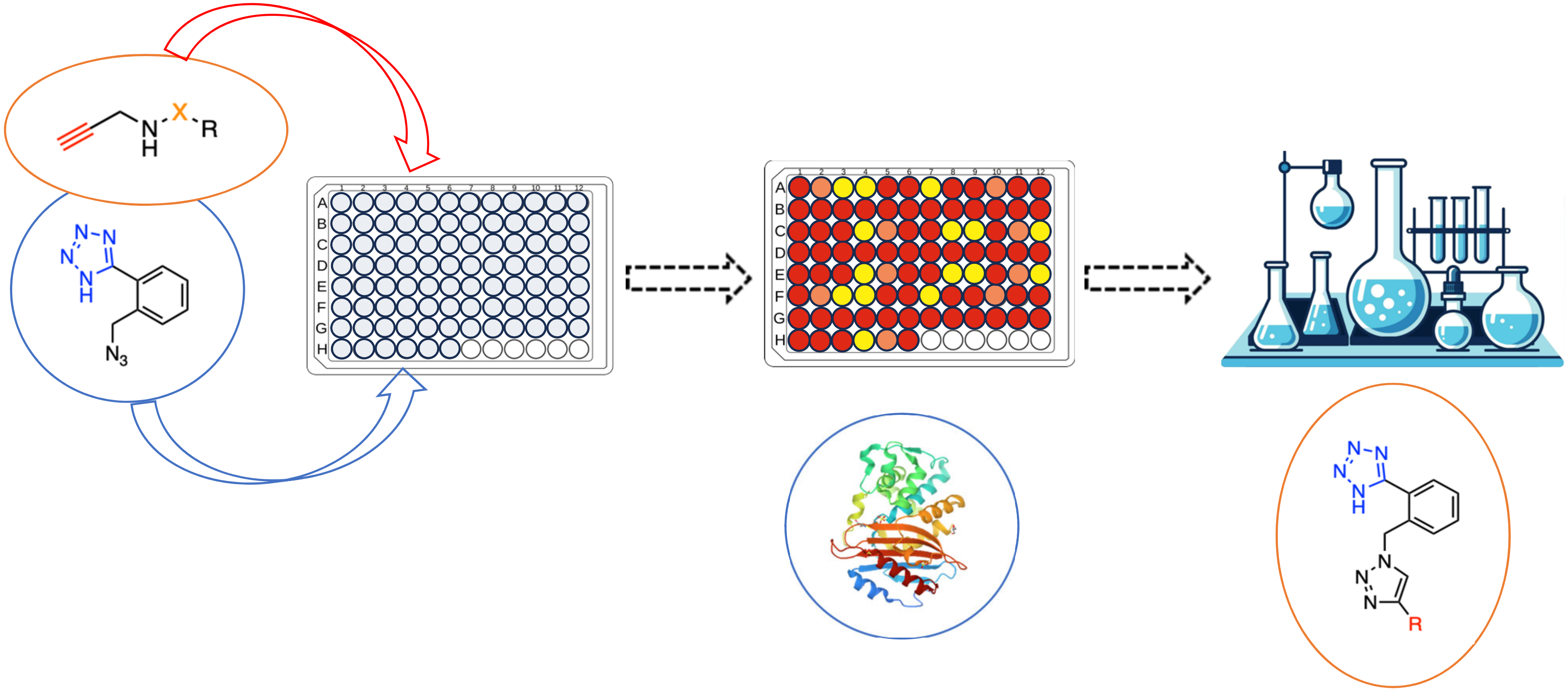
Building Block 1

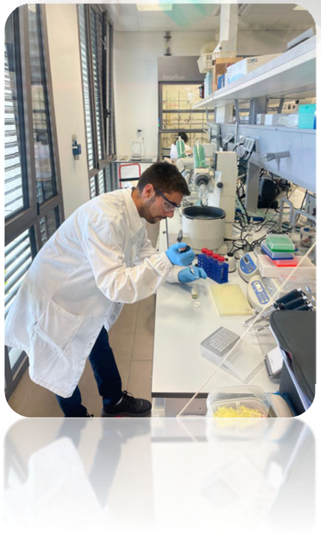
Building Block 2

N3
HO
B
OH
S
NH
O
N
H
F
N=N
R

Tesi sperimentali: Progetto 3

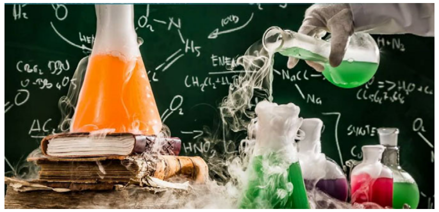
3. Reazioni di click chemistry per High Throughput Screening


N
H
X
R
N
N
N
N
H
N_3
A
B
C
D
E
F
G
H
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
R

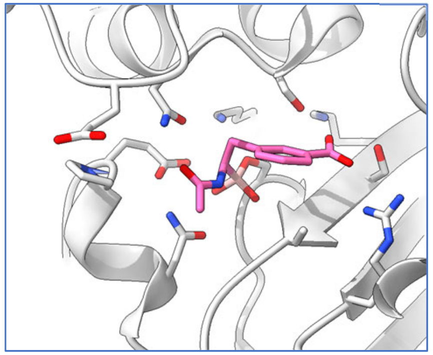


Competenze che acquisirete

- Sintesi e purificazione di composti organici

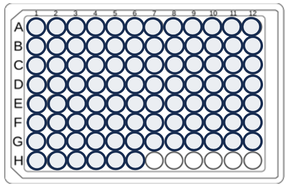


- Caratterizzazioni di composti organici tramite spettroscopia NMR, HPLC, LC-Massa

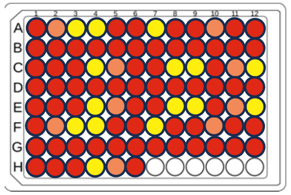


- Design di nuovi inibitori tramite analisi strutture cristalline.

- Bio- and organocatalisi



- Saggi cinetici



Ringraziamenti e domande

Grazie per l'ascolto!

emilia.caselli@unimore.it

nicolo.santi@unimore.it

fabio.prati@unimore.it

francesco.fini@unimore.it