

Progetto: Tryp4Leish: un approccio One Health per la progettazione "structure-based" di nuovi agenti anti-leishmania in grado di interferire con il sistema di difesa basato sul tripanotione caratteristico dei tripanosomatidi

Acronimo: Tryp4Leish

Partners:

- Univ. Siena: Sandra Gemma
- IBPM-CNR: Gianni Colotti
- Univ. Napoli Federico II: Laura Manna

[gianni.colotti@cnr.it]



Descrizione:

Le malattie infettive neglette sono responsabili di pesanti oneri sanitari e socioeconomici in gran parte del mondo, in particolare nei Paesi in via di sviluppo. Tra queste, la leishmaniosi sta diventando sempre più una preoccupazione anche per l'Europa, a causa di fattori come il cambiamento climatico e la globalizzazione. Nonostante negli ultimi la ricerca abbia intrapreso sforzi significativi per sviluppare nuovi farmaci per curare la leishmaniosi, le terapie esistenti soffrono di varie carenze, rendendo prioritario lo sviluppo di nuovi trattamenti per la leishmaniosi più efficaci, sicuri e economicamente accessibili.

Finalità:

L'obiettivo generale di Tryp4Leish è lo sfruttamento degli enzimi tripanotione reductasi (TR) e ornitina decarbossilasi (ODC), coinvolti nel metabolismo del tripanotione-poliamicine, come bersagli farmacologici per la scoperta di nuovi agenti anti-leishmania.

Risultati attesi:

I risultati attesi sono: 1. stabilire auranofin, un inibitore TR precedentemente identificato dai membri del consorzio Tryp4Leish, come potenziale candidato da riposizionare per il trattamento dell'infezione da leishmania attraverso il suo studio sulla leishmaniosi canina; 2. Ottimizzazione di una classe di inibitori TR a struttura 5-nitrotiofenica (5-NTH) precedentemente identificati da alcuni membri di Tryp4Leish, al fine di selezionare 1-2 candidati che saranno sottoposti a studi in vivo in un modello murino dell'infezione ; 3. identificazione di una nuova classe di inibitori TR derivanti dalla combinazione del farmacoforo dei 5-NTH con quello dell'auranofina; 4. determinazione di una struttura cristallina a raggi X di LiODC utile per la progettazione basata sulla struttura e l'identificazione/ottimizzazione di nuovi inibitori dell'ODC in grado di uccidere i promastigoti/amastigoti di *L. infantum*.