



# SardiniaChem 2006

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA  
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

5 Giugno 2006, Complesso Universitario di Monserrato, Cagliari



## COMITATO ORGANIZZATORE:

Salvatore Cabiddu - Università di Cagliari, Giovanna Delogu - CNR Sassari,  
Pier Paolo Piras - Università di Cagliari, Giampaolo Giacomelli - Università di Sassari

## HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

UNIVERSITÀ DI CAGLIARI; UNIVERSITÀ DI SASSARI-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di  
Chimica Biomolecolare, Sezione di Sassari; SIGMA-ALDRICH Srl; EXACTA+OPTTECH Sardegna S.r.l.,  
CARLO ERBA REAGENTI; VWR INTERNATIONAL s.r.l.

## SINTESI DI NUOVE STRUTTURE MACROCICLICHE A RIDOTTA LIBERTA' CONFORMAZIONALE

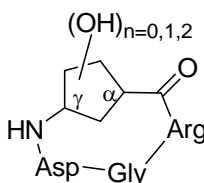
Paola Burreddu<sup>#</sup>, Gloria Rassu<sup>‡</sup>, Luciana Auzzas<sup>‡</sup>, Anna Maria Roggio<sup>#</sup>, Luigi Pinna<sup>#</sup>,  
Giovanni Casiraghi<sup>§</sup>

<sup>‡</sup>Istituto di Chimica Biomolecolare del CNR, Sezione di Sassari, Traversa La Crucca 3, I-  
07040 Li Punti, Sassari,

<sup>#</sup>Dipartimento di Chimica, Università di Sassari, Via Vienna 2, 07100 Sassari

<sup>§</sup>Dipartimento Farmaceutico, Università di Parma, Parco Area delle Scienze 27A, I-43100  
Parma

Le integrine rappresentano un importante gruppo di proteine recettoriali di superficie coinvolte nell'adesione cellula-matrice extracellulare, come pure nella differenziazione, proliferazione e migrazione cellulare. L'importanza delle integrine si deduce dal gran numero di processi biologici in cui intervengono: sviluppo embrionale, coagulazione ematica, angiogenesi, controllo immunitario, regolazione tra proliferazione e morte cellulare. Un alterato funzionamento delle integrine può contribuire all'instaurarsi e/o alla progressione di numerose ed importanti patologie, come neoplasie, infezioni virali, osteoporosi, coagulopatie, processi infiammatori, artrite reumatoide, diabete autoimmune, asma. In questa ricerca l'attenzione si focalizza sui recettori  $\alpha_v\beta_3$  e  $\alpha_v\beta_5$ , la cui sequenza di ricognizione caratteristica dei ligandi proteici naturali è rappresentata dal semplice "core" tripeptidico Arg-Gly-Asp (RGD, "universal cell-recognition site").



**Figura 1.** Struttura generica di un ciclo[(Acpca)RGD]

L'obiettivo della nostra ricerca consiste nella creazione di nuove strutture macrocicliche a ridotta libertà conformazionale che incorporino la sequenza consensus RGD per mezzo di una funzione  $\gamma$ -amminoacidica supportata da anelli ciclopentanici (Acpc), ossidrilati e non. Tali scaffold amminoacidici possono essere visti di fatto come mimetici dell'acido  $\gamma$ -amminobutanoico bloccato in una conformazione a W da un ponte  $\alpha,\gamma$ -etilene o idrossietilene (**Figura 1**). La valutazione biologica in vitro dei ciclo-pseudopeptidi mediante test di binding verso i recettori  $\alpha_v\beta_3$  e  $\alpha_v\beta_5$  isolati, l'approfondito studio strutturale in soluzione via NMR e, infine, studi di docking eseguiti sulla struttura a raggi X del segmento extracellulare dell'integrina  $\alpha_v\beta_3$  complessata con il composto di riferimento EMD121974 hanno completato il nostro studio.

#### Riferimenti bibliografici:

1. Cox, D.; Aoki, T.; Seki, J.; Motoyama, Y.; Yoshida, K. *Med. Res. Rev.* **1994**, *14*, 195-228.
2. a) Ojima, I.; Chakravarty, S.; Dong, Q. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 337-360. b) Haubner, R.; Fisinger, D.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1374-1389.
3. Rassa, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5338-5342.
4. Casiraghi, G.; Rassa, G.; Auzzas, L.; Burreddu, P.; Gaetani, E.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Curti, C.; Nicastro, G.; Belvisi, L.; Motto, I.; Castorina, M.; Giannini, G.; Pisano, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7675-7687.
5. Brevetto: Casiraghi, G.; Rassa, G.; Auzzas, L.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Curti, C.; Nicastro, G.; Belvisi, L.; Castorina, M.; Giannini, G.; Pisano, C. Ciclopeptidi Ibridi Contendenti Amminoacidi Cicloalcanici, e Loro Preparazione ed Uso. *Ital. Pat. Appl.* RE2005A00088.