

Verso nuovi Chaperoni Farmacologici per la malattia di Gaucher: sintesi, docking e dati biologici

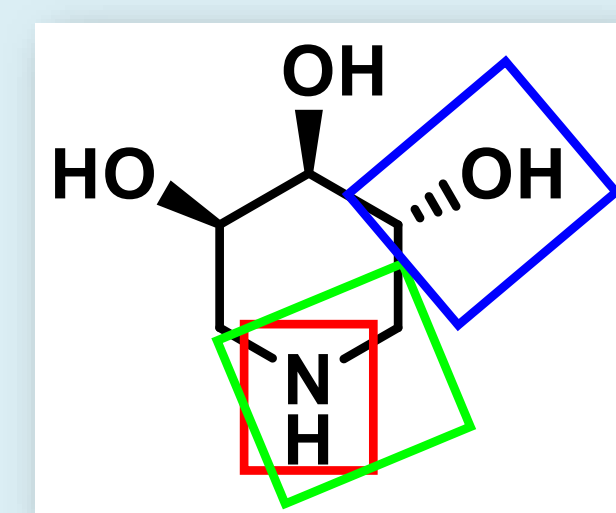
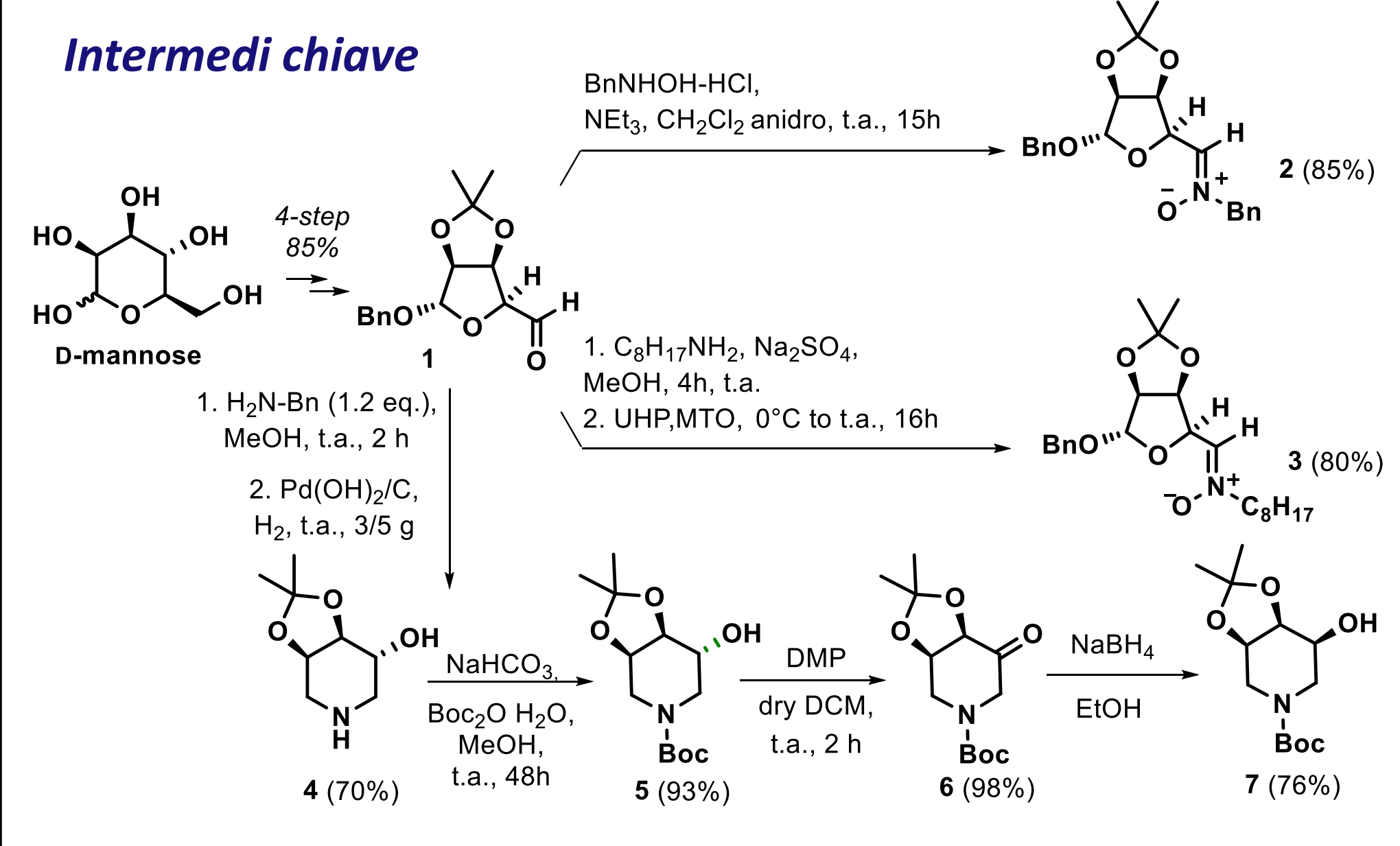
Francesca Clemente,^a Maria Giulia Davighi,^a Camilla Matassini,^a Andrea Goti,^a Amelia Morrone,^b Francesca Cardona^a

^a Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff" DICUS, Università di Firenze, Via della Lastruccia 3-13, 50019 Sesto Fiorentino, Italia.

^b Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università di Firenze, 50019 Firenze, Italia.

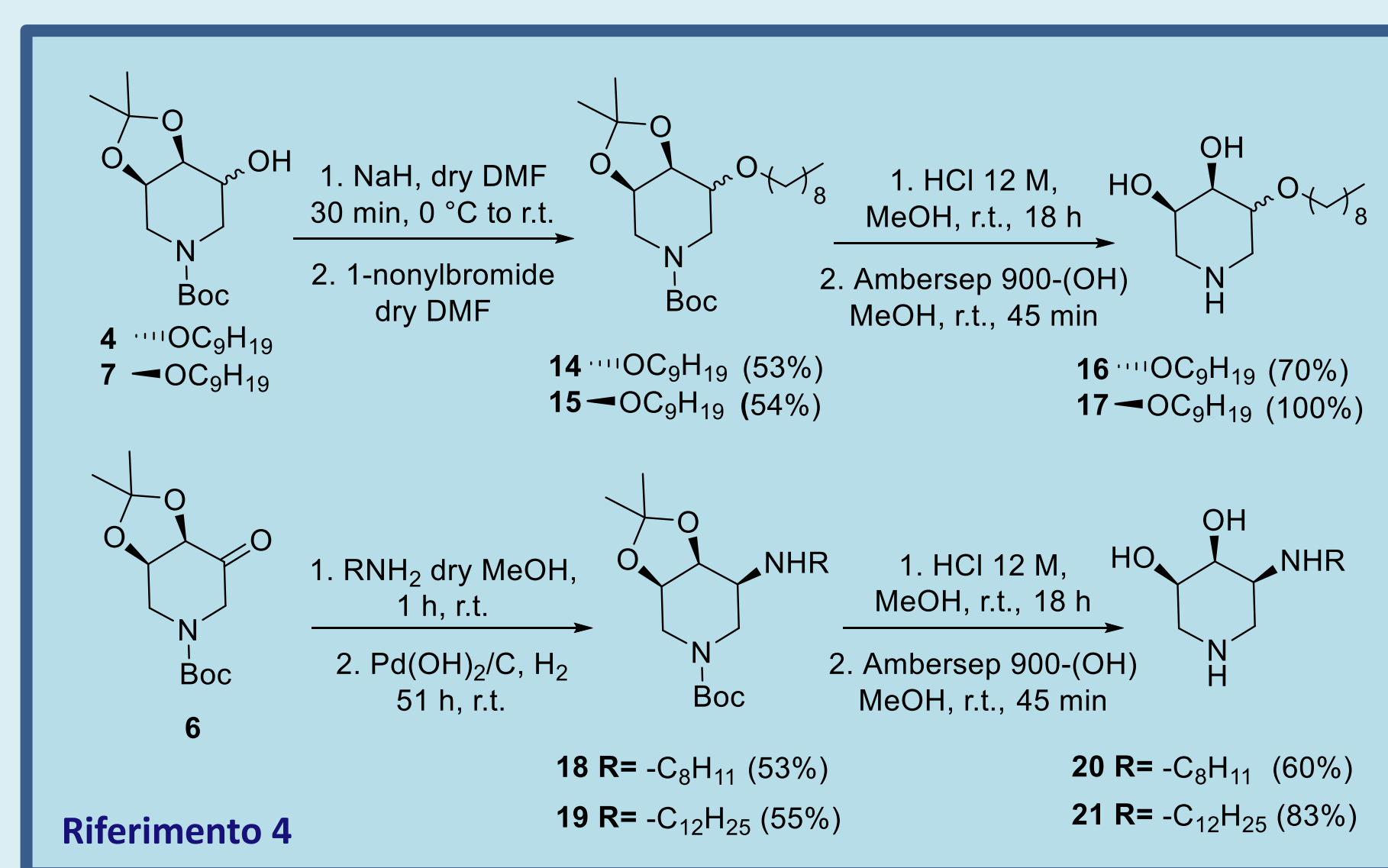
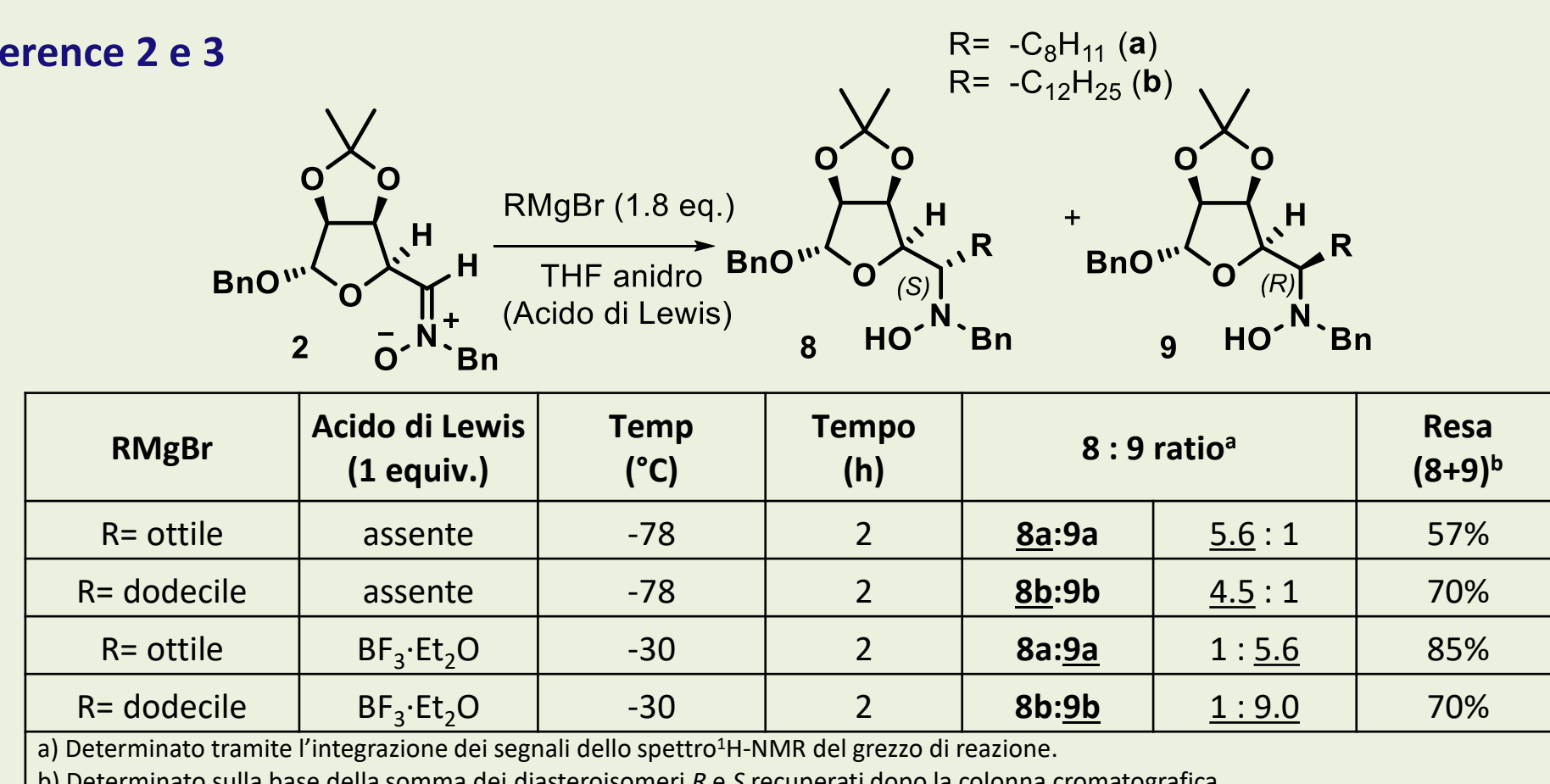
INTRODUZIONE: La malattia di Gaucher (Gaucher disease, GD) è il disturbo da carenza enzimatica più comune tra le malattie genetiche da accumulo lisosomiale. La GD è causata da mutazioni nel gene *GBA* che codifica per l'enzima lisosomiale **β -glucocerebrosidasi (GCase)**. Una terapia innovativa per il trattamento della GD è quella a base di **Chaperoni Farmacologici** (Pharmacological Chaperone, PC). I PC sono composti a basso peso molecolare che si comportano come inibitori reversibili dell'enzima. Quando vengono utilizzati in quantità sub-inibitorie (con conseguenti minimi effetti collaterali) possono correggere il ripiegamento e/o stabilizzare l'attività catalitica. I migliori PC sono glicomimetici azotati poliossidrilati quali le piperidine, note anche come imino o azazuccheri.¹

Intermedi chiave

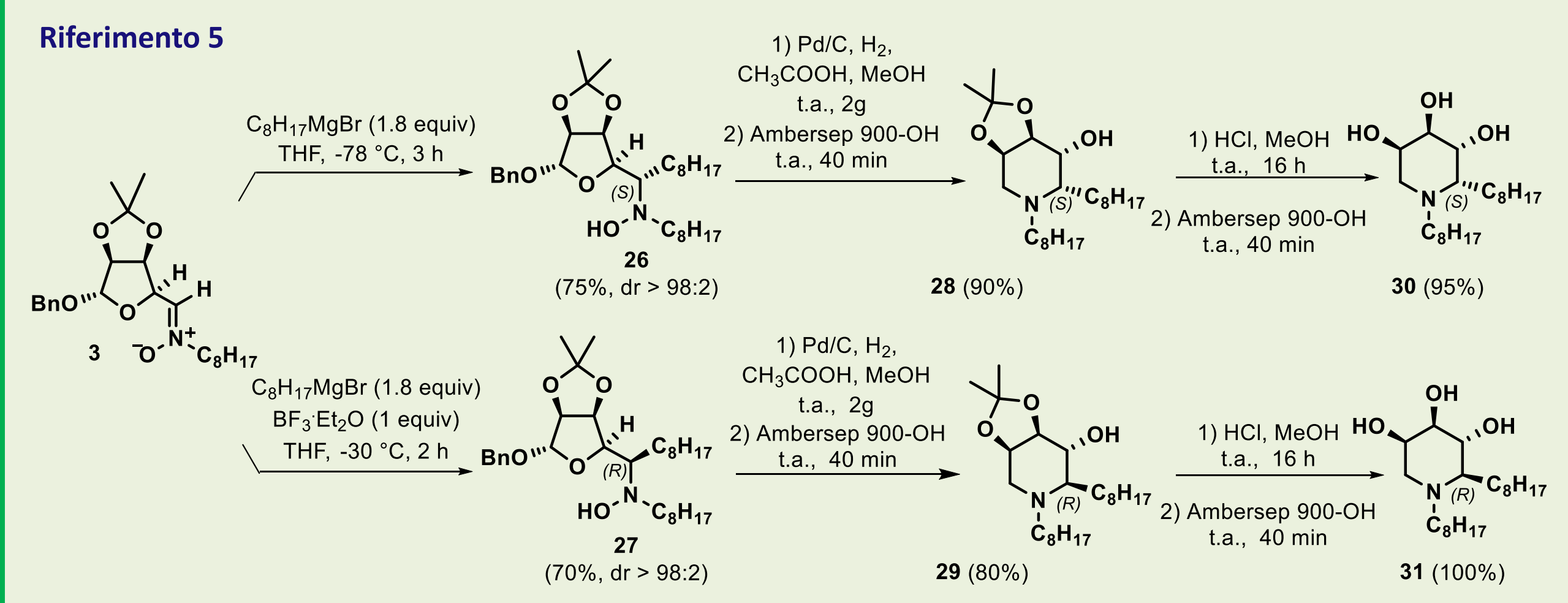


SCOPO: Una serie di azazuccheri triidrossipiperidinici variamente sostituiti con differenti catene alchiliche sul nucleo piperidinico è stata sintetizzata ed è stata testata la loro attività contro GCase al fine di effettuare uno studio sulla relazione struttura-attività per l'identificazione di nuovi potenti PC.

Reference 2 e 3



Riferimento 5



Screening biologico preliminare vs GCase

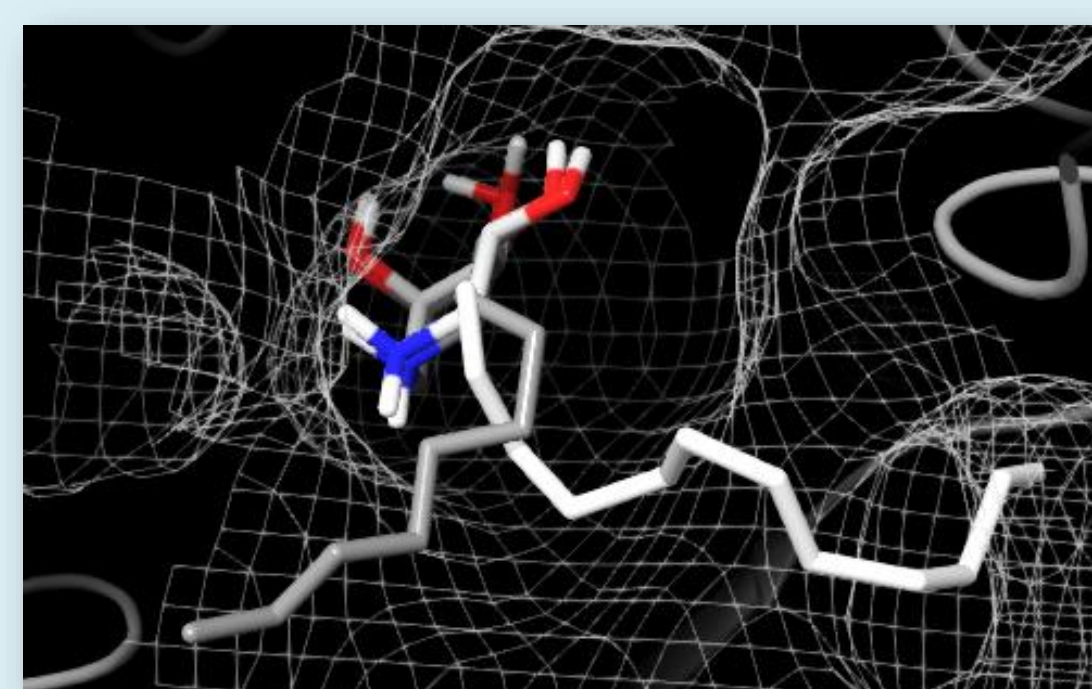


I composti sono stati testati a 1 mM per valutare l'inibizione della GCase negli omogenati di leucociti proveniente da soggetti sani. Le percentuali di inibizione, con i corrispondenti valori di IC₅₀, sono riportate in Tabella.²⁻⁶

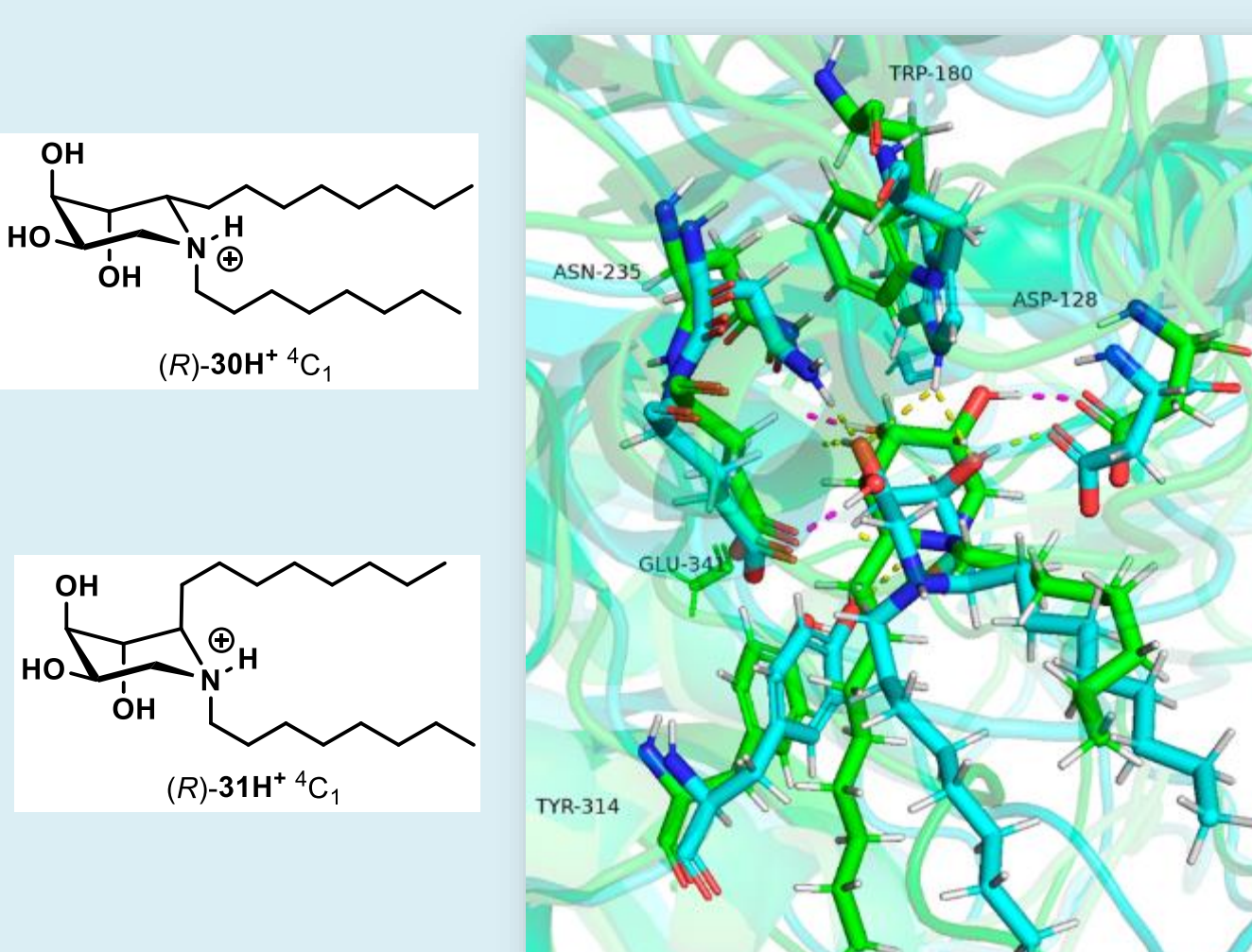
Composti	Inibizione della GCase (%)	IC ₅₀ (μM)
12a	80	93.5 ± 5.3
12b	96	23.3 ± 4.0
13a	100	29.3 ± 1.8
13b	100	1.5 ± 0.1
16	100	130 ± 13
17	98	12 ± 6
20	98	30.0 ± 1.0
21	99	3.4 ± 0.2
24	93	40 ± 3
25	100	6.4 ± 0.7
30	100	100.0 ± 9.0
31	100	15.0 ± 4.0

Studi computazionali

Modalità di legame di **13b** (grigio chiaro) e **13a** (grigio scuro) all'interno del sito attivo dell'enzima GCase

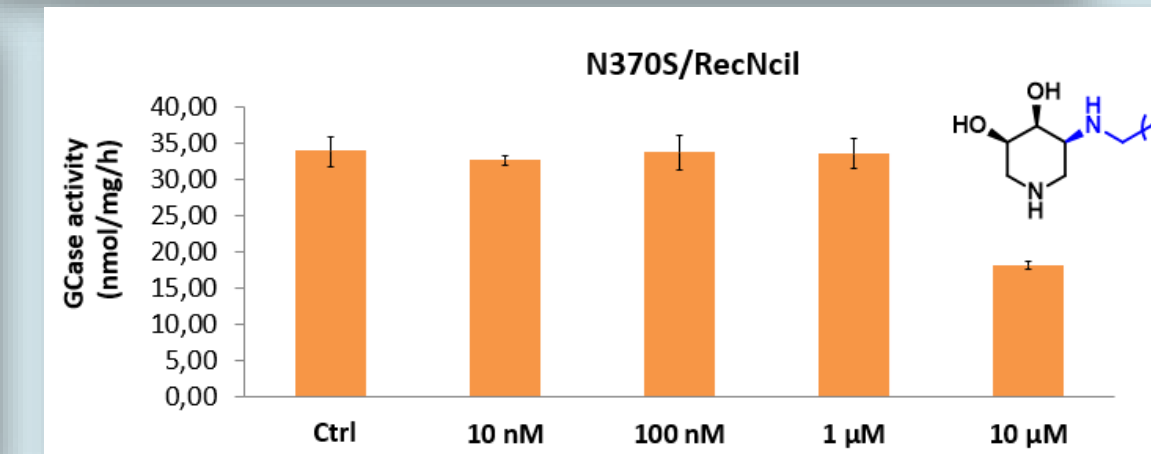
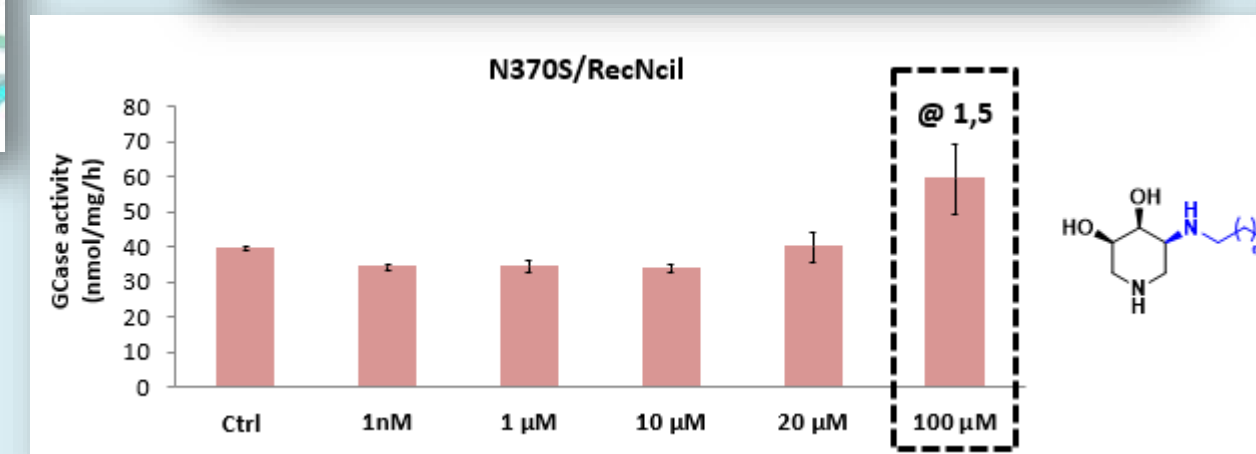
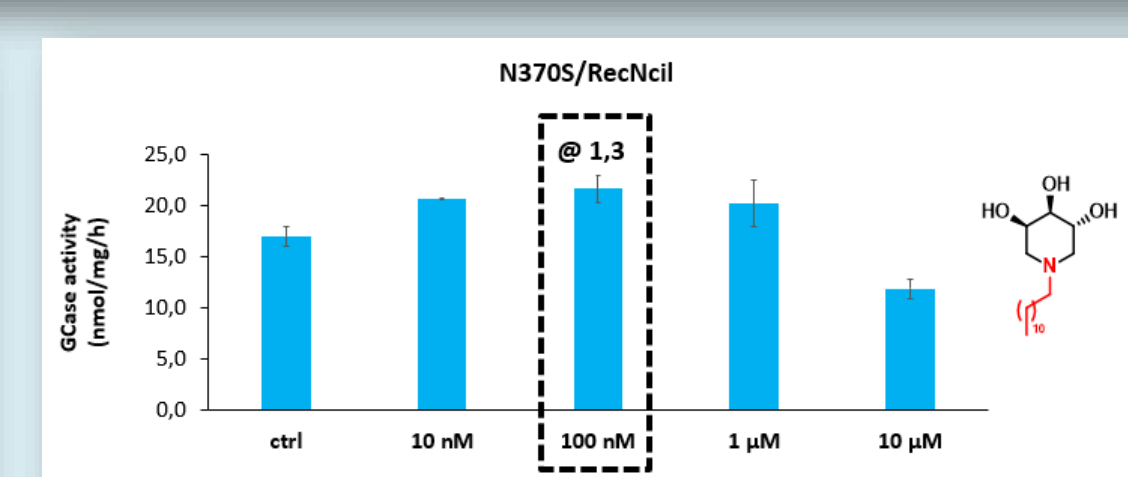
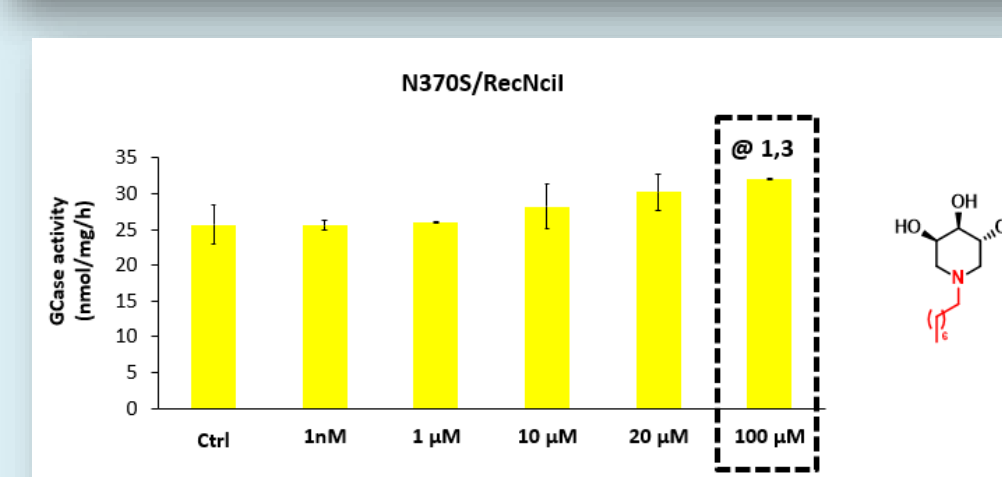
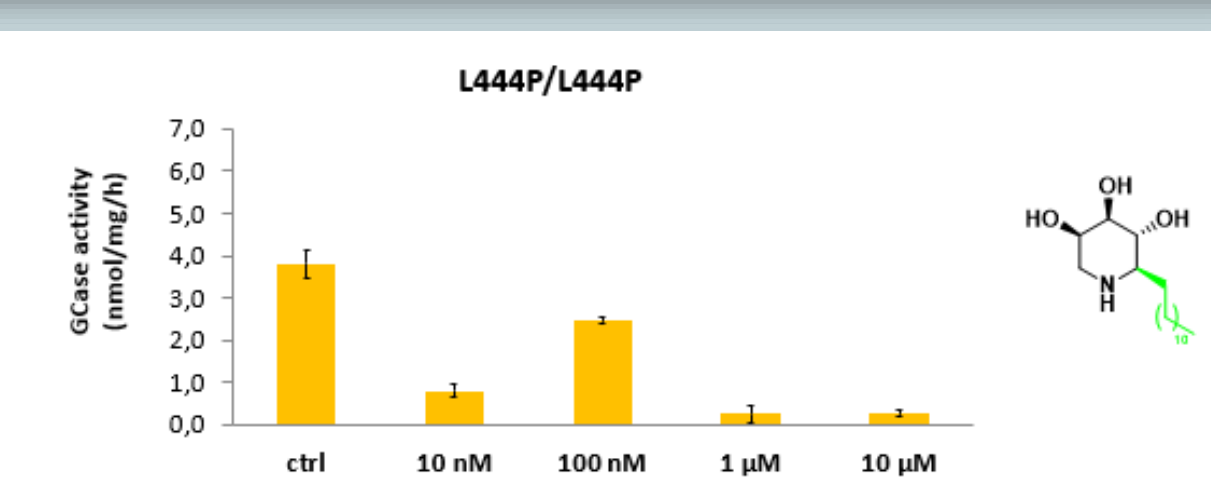
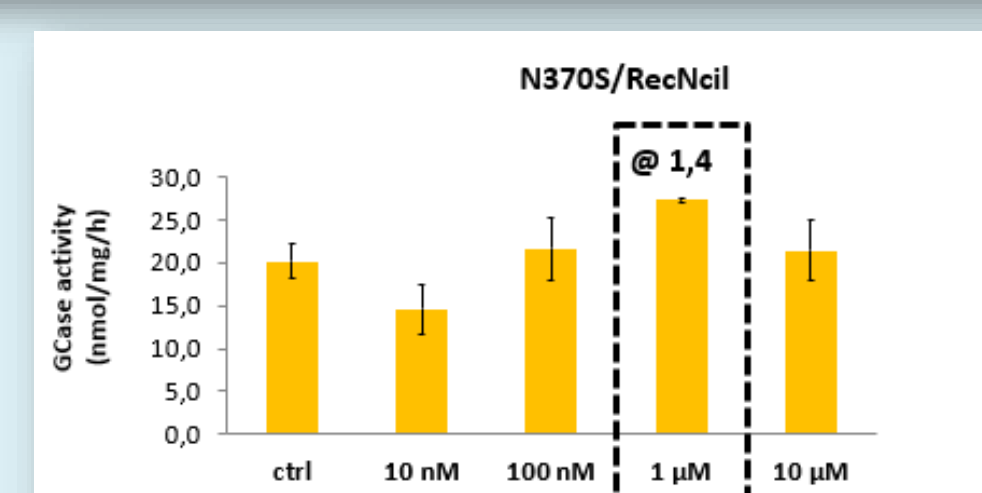
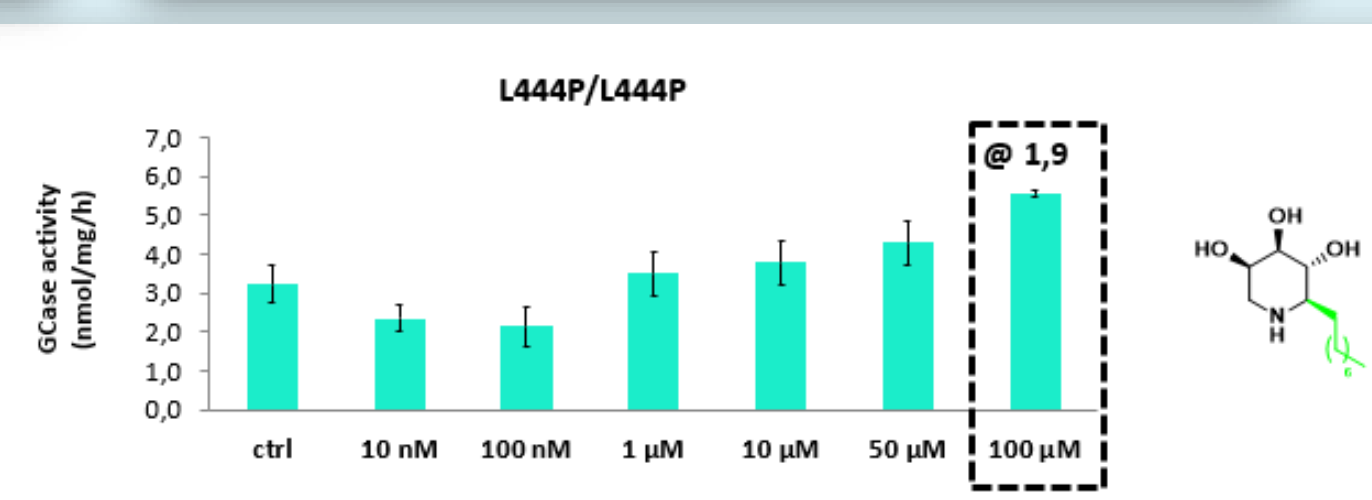
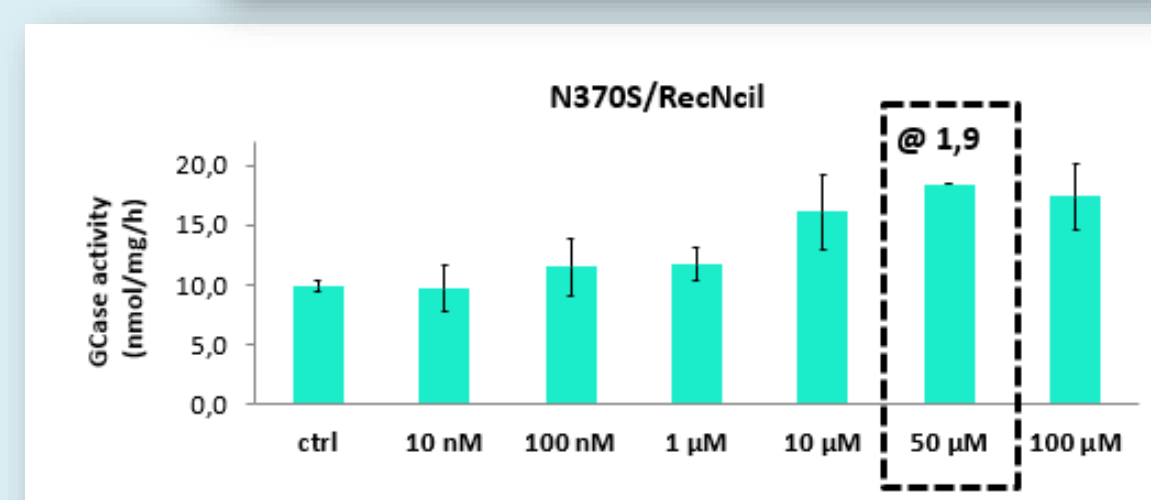
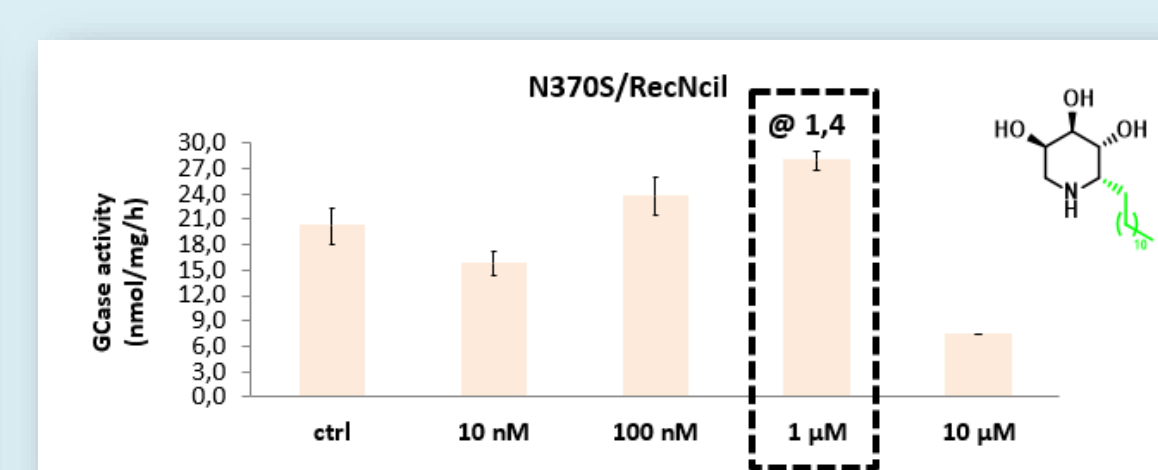
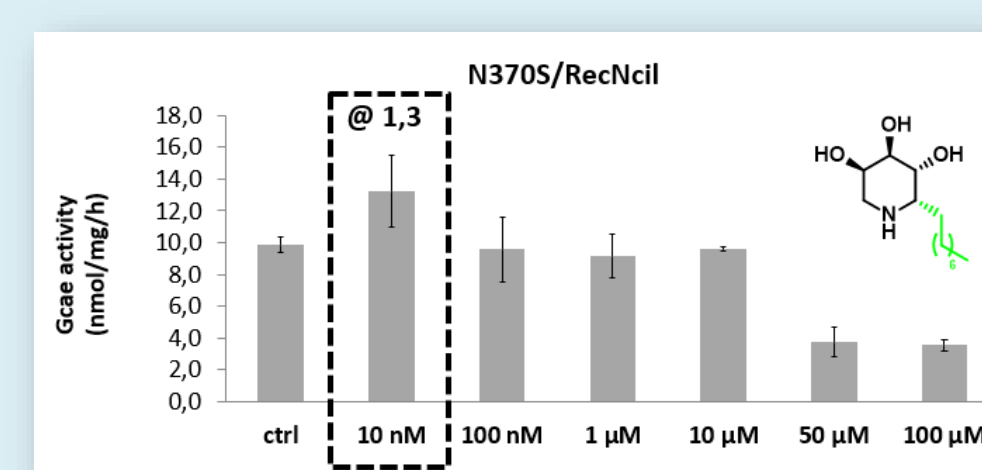


Modalità di legame di (R)-**30H**⁺ ⁴C₁ (VERDE) con (S) configurazione a C-2 e (R)-**31H**⁺ ⁴C₁ (CIANO) con (R) configurazione in C-2 all'interno del sito attivo dell'enzima GCase.



Attività Chaperonica

È stata valutata la capacità dei composti di potenziare l'attività di GCase dopo 4 giorni di incubazione con fibroblasti derivanti da pazienti di GD recanti specifiche mutazioni.



Riferimenti:

- P. Compain, O.R. Martin, Wiley VCH, New York, 2007
- Clemente, F.; Matassini, C.; Goti, A.; Morrone, A.; Paoli, P.; Cardona, F. ACS Med. Chem. Lett. **2019**, 10, 621.
- Clemente, F.; Matassini, C.; Faggi, C.; Giachetti, S.; Cresti, C.; Morrone, A.; Paoli, P.; Goti, A.; Martínez-Bailén, M.; Cardona, F. Bioorg.Chem. **2020**, 98, 103740.
- Davighi, M. G.; Clemente, F.; Matassini, C.; Morrone, A.; Goti, A.; Martínez-Bailén, M.; Cardona, F. Molecules **2020**, 25, 4526.
- F. Clemente, C. Matassini, S. Giachetti, A. Goti, A. Morrone, M. Martínez-Bailén, S. Orta, P. Merino, F. Cardona, J. Org. Chem. **2021**, 18, 12745.
- Parmeggiani, C.; Catarzi, S.; Matassini, C.; D'Adamo, G.; Morrone, A.; Goti, A.; Paoli, P.; Cardona, F. ChemBioChem **2015**, 16, 2054.