

## **Attività di Ricerca di G. Maga**

### **Enzimologia della Replicazione del DNA**

Il nostro interesse è rivolto allo studio delle relazioni tra l'apparato biochimico per la sintesi del DNA e i diversi aspetti del metabolismo cellulare quali riparazione e replicazione del DNA, tolleranza agli stress genotossici e regolazione del ciclo cellulare. La nostra attenzione si focalizza su diverse DNA polimerasi specializzate quali le DNA polimerasi beta, lambda, TdT ed eta, allo scopo di studiare la loro capacità di operare in presenza di DNA danneggiato. Inoltre ultimamente ci siamo interessati a studiare come queste polimerasi influenzino l'accumulo di ribonucleotidi nel DNA genomico e la loro successiva rimozione.

### **Nuove strategie antivirali contro HIV/HCV/Influenza/Arbovirus.**

Studiando il macchinario replicativo del virus HCV abbiamo identificato inibitori non-nucleosidici della sua RNA elicasi NS3. Inoltre siamo interessati allo studio delle interazioni ospite-patogeno nelle cellule infette da HIV, allo scopo di trovare nuove strategie per bloccare la replicazione virale. Abbiamo concentrato la nostra attenzione sulla RNA elicasi cellulare DDX3X, dimostrando che la sua inibizione blocca la proliferazione di numerosi virus a RNA, come HIV, HCV e Arbovirus. Inoltre stiamo caratterizzando interattori cellulari della proteina NS1 del virus dell'influenza.

### **Resistenza farmacologica del virus HIV.**

L'efficacia dei farmaci attualmente utilizzati per inibire la trascrittasi inversa del virus HIV è limitata dalla comparsa di mutazioni di resistenza. Stiamo effettuando una valutazione sistematica dell'impatto di queste mutazioni sulla fitness virale e sulla sensibilità della trascrittasi inversa a nuove molecole. Attraverso l'espressione e la purificazione di enzimi mutati ricombinanti, abbiamo identificato diverse mutazioni in grado di conferire resistenza crociata a più classi di farmaci. Inoltre abbiamo selezionato nuove classi di molecole attive contro questi mutanti.

### **Nuovi bersagli per la terapia antitumorale.**

Nel nostro laboratorio vengono valutati differenti enzimi cellulari come bersaglio per la chemioterapia antitumorale. Attualmente la nostra attenzione è rivolta alle polimerasi umane TdT e lambda e a diverse classi di tirosina e serina/treonina protein chinasi quali FAK, Src e congeneri, Abl, Pim e altre. Abbiamo già identificato famiglie di composti attivi contro questi enzimi e contro linee cellulari tumorali.