

## Drug Discovery: Progettazione, Sintesi e Veicolazione (DSD Lab)

### Drug Discovery: Design, Synthesis and Delivery

**Responsabile scientifico::** Dott. Sandro Cosconati

**Componenti strutturati:** Anna Messere, Ivana D'Angelo, Salvatore Di Maro

**Assegnisti e dottorandi:** Stefano Tomassi, Giorgio Amendola

### DESCRIZIONE DELLA TEMATICA SCIENTIFICA (obiettivi e linee di ricerca)

Nel gruppo DSD convergono diverse competenze che contribuiscono in maniera sinergica al raggiungimento dell'obiettivo di ricerca. Lo sviluppo e l'applicazione di avanzate metodologie teoriche di docking molecolare, dinamica molecolare e virtual screening accelerano il processo di scoperta di nuovi farmaci (Linea 1). La sintesi chimica, mediante metodologie avanzate, consente l'ottenimento di molecole di nuova progettazione e tende al miglioramento di alcune proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, grazie alle modifiche chimiche (Linea 2). Infine, lo sviluppo di sistemi biocompatibili (microparticelle, nanoparticelle, piattaforme polimeriche) per il rilascio modificato consente di proteggere dalla degradazione chimica e/o enzimatica, raggiungere il target terapeutico, minimizzare gli effetti collaterali e promuovere un'attività terapeutica prolungata nel tempo dei potenziali farmaci (Linea 3).

**Linea 1 (Titolo: Chimica Farmaceutica Computazionale, responsabile: Sandro Cosconati, altri partecipanti: Giorgio Amendola).**

Obiettivi. La progettazione razionale di nuove entità chimiche avviene attraverso l'applicazione delle più moderne metodologie teorico-computazionali. In particolare, lo sviluppo e l'applicazione di nuovi metodi di docking molecolare permette di evidenziare a livello atomico la natura e la modalità di interazione tra macromolecole e composti di sintesi. L'impiego di metodi di dinamica molecolare permette di evidenziare la stabilità di tali interazioni consentendo, insieme al docking molecolare, di progettare ed ottimizzare tali entità chimiche. Infine, l'utilizzo di tecniche teoriche di screening molecolare (virtual screening) è fondamentale per la scoperta di nuovi composti capaci di interagire con il target farmacologico ed indurre un determinato fenotipo a livello cellulare. Questi approcci sono utilizzati anche nella progettazione di chemical tools in grado di perturbare la funzione di proteine rivelando il loro ruolo in determinate patologie ("target fishing through chemical genetics").

**Linea 2 (Titolo: Sintesi Organica di Molecole Biologicamente Attive, responsabile: Anna Messere, altri partecipanti: Salvatore Di Maro, Stefano Tomassi).**

Obiettivi: Sintesi chimica di nuove molecole bioattive di natura oligonucleotidica, peptidica ed eterociclica. Ricerca di nuovi potenziali agenti terapeutici e di nuovi target farmacologici. La sintesi di queste nuove entità molecolari razionalmente progettate avviene attraverso i più avanzati approcci sintetici (microwave-assisted, multi-component, "click", flow reactions, sintesi in soluzione ed in fase solida). L'ottenimento di tali chemotipi è funzionale alla scoperta di nuovi potenziali farmaci per la cura di patologie ad alto impatto epidemiologico e per l'individuazione attraverso chemical tools di nuovi target farmacologici (chemical genetics).

### **Linea 3 (Titolo: Sviluppo di forme farmaceutiche avanzate per la veicolazione ed il direccionamento di farmaci, responsabile: Ivana d'Angelo)**

Obiettivi: Sviluppo e caratterizzazione di sistemi biocompatibili e biodegradabili per il rilascio modificato di farmaci, con particolare attenzione al rilascio controllato, analisi funzionale e quantitativa di molecole labili, quali proteine e peptidi, RNA; oligonucleotidi e molecole a basso peso molecolare. Attualmente, tale linea è incentrata principalmente sulla progettazione di sistemi particellari (micro e nanoparticelle) a base di polimeri biodegradabili, pur senza trascurare lo studio di sistemi polimerici di composizione, forma e architettura differente, laddove la particolare via di somministrazione e/o applicazione terapeutica lo richieda (scaffold, film polimerici).

### **PROGETTI**

**ERC-2014-STG**, Non finanziato ma ammesso alla fase finale. Responsabile Scientifico: Sandro Cosconati. Titolo Progetto: "The Chemistry of Telomere Maintenance: Fishing for Shelterin Ligands Through a Computational and Experimental Approach".

**ERC-2016-COG**, Non finanziato ma ammesso alla fase finale. Responsabile Scientifico: Sandro Cosconati. Titolo Progetto: "The Chemistry of Telomere Maintenance: Fishing for Shelterin Ligands Through a Computational and Experimental Approach".

Nazionali:

**PRIN2012**, Finanziato, Decorrenza 08/03/2014, Scadenza 08/03/2017. Responsabile Scientifico Unità: Sandro Cosconati. Titolo Progetto: "Ricerca di nuovi orizzonti nella cura del tumore integrando tecnologie innovative di "drug-screening" e progettazione razionale dei farmaci".

**SIR2014**, Finanziato, Decorrenza 30/09/2014, Scadenza 30/09/2018. Responsabile Scientifico: Salvatore Di Maro. Titolo Progetto: "Targeting Telomeric Repeat-Binding Factor 2: A New Landscape For Anticancer Therapy".

**FFC#17/2016**, Finanziato, Decorrenza 1/09/2016, Scadenza 31/08/2018. Responsabile Scientifico Unità: Ivana d'Angelo. Titolo Progetto: "Sviluppo di particelle inalabili per la somministrazione ottimale di una potente molecola antimicrobica nelle infezioni polmonari dovute a *P. aeruginosa*".

### **PUBBLICAZIONI**

Numero totale delle pubblicazioni:

47 pubblicazioni di fascia A.

Indicazione delle pubblicazioni (10-20) scelte come rappresentative

1. M.E. Mercurio, S. Tomassi, M. Gaglione, R. Russo, A. Chambery, S. Lama, P. Stiuso, S. Cosconati, E. Novellino, S. Di Maro, A. Messere (2016). Switchable Protecting Strategy for Solid Phase Synthesis of DNA and RNA Interacting Nucleopeptides. *Journal Organic Chemistry*, Vol. 81, p. 11612-11625, ISSN: 00223263, DOI: 10.1021/acs.joc.6b01829.
2. M. Olivieri, M. Ferro, S. Terreri, M. Durso, A. Romanelli, C. Avitabile, O. De Cobelli, A. Messere, D. Bruzzese, I. Vannini, L. Marinelli, E. Novellino, W. Zhang, M. Incoronato, G. Ilardi, S. Staibano, L. Marra, R. Franco, S. Perdonà, D. Terracciano, B. Czerniak, G.L. Liguori, V. Colonna, M. Fabbri, F.

- Febbraio, G.A. Calin, A. Cimmino (2016). Long non-coding RNA containing ultraconserved genomic region 8 promotes bladder cancer tumorigenesis. *Oncotarget*, Vol. 7, p. 20636-20654, ISSN: 19492553, DOI: 10.18632/oncotarget.7833.
3. M. Durso, M. Gaglione, L. Piras, M.E. Mercurio, S. Terreri, M. Olivieri, L. Marinelli, E. Novellino, M. Incoronato, P. Grieco, G. Orsini, G. Tonon, A. Messere, A. Cimmino (2016). Chemical modifications in the seed region of miRNAs 221/222 increase the silencing performances in gastrointestinal stromal tumor cells. *European Journal Medicinal Chemistry*, Vol. 111, p. 15-25, ISSN: 02235234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.047.
  4. V. Romanucci, D. Milardi, T. Campagna, M. Gaglione, A. Messere, A. D'Urso, E. Crisafi, C. La Rosa, A. Zarrelli, J. Balzarini, G. Di Fabio (2014). Synthesis, biophysical characterization and anti-HIV activity of d(TG 3AG) Quadruplexes bearing hydrophobic tails at the 5-end. *BIOORGANIC MEDICINAL CHEMISTRY*, Vol. 22, p. 960-966, ISSN: 09680896, DOI: 10.1016/j.bmc.2013.12.051.
  5. V. Romanucci, M. Gaglione, A. Messere, N. Potenza, A. Zarrelli, S. Noppen, S. Liekens, J. Balzarini, G. Di Fabio (2014) Hairpin oligonucleotides forming G-quadruplexes: New aptamers with anti-HIV activity (2014). *European Journal Medicinal Chemistry*, Vol. 89, p. 51-58, ISSN: 02235234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.10.030.
  6. D'Angelo I, Perfetto B, Costabile G, Ambrosini V, Caputo P, Miro A, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Donnarumma G, Quaglia F, Ungaro F. Large Porous Particles for Sustained Release of a Decoy Oligonucleotide and Poly(ethylenimine): Potential for Combined Therapy of Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infections. *Biomacromolecules*. 2016 May 9;17(5):1561-71. ISSN: 1525-7797, doi: 10.1021/acs.biomac.5b01646.
  7. Costabile G, d'Angelo I, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Mitidieri E, Pompili B, Del Porto P, Leoni L, Visca P, Miro A, Quaglia F, Imperi F, Sorrentino R, Ungaro F. Development of inhalable hyaluronan/mannitol composite dry powders for flucytosine repositioning in local therapy of lung infections. *J Control Release*. 2016 Sep 28;238:80-91. ISSN: 0168-3659, doi: 10.1016/j.jconrel.2016.07.029.
  8. d'Angelo I, Casciaro B, Miro A, Quaglia F, Mangoni ML, Ungaro F. Overcoming barriers in *Pseudomonas aeruginosa* lung infections: Engineered nanoparticles for local delivery of a cationic antimicrobial peptide. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015 Nov 1;135:717-25. ISSN: 0927-7765, doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.08.027.
  9. Costabile G, d'Angelo I, Rampioni G, Bondi R, Pompili B, Ascenzioni F, Mitidieri E, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Miro A, Quaglia F, Imperi F, Leoni L, Ungaro F. Toward Repositioning Niclosamide for Antivirulence Therapy of *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infections: Development of Inhalable Formulations through Nanosuspension Technology. *Mol Pharm*. 2015 Aug 3;12(8):2604-17. ISSN: 1543-8384, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00098.
  10. d'Angelo I, Conte C, La Rotonda MI, Miro A, Quaglia F, Ungaro F. Improving the efficacy of inhaled drugs in cystic fibrosis: challenges and emerging drug delivery strategies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 Aug; 75:92-111. ISSN: 0169-409X, doi: 10.1016/j.addr.2014.05.008.
  11. Di Maro Salvatore, Trotta Anna Maria, Brancaccio Diego, Di Leva Francesco Saverio, La Pietra Valeria, Ieranò Caterina, Napolitano Maria, Portella Luigi, D'Alterio Crescenzo, Siciliano Rosa Anna, Sementa Deborah, Tomassi Stefano, Carotenuto Alfonso, Novellino Ettore, Scala Stefania, Marinelli Luciana (2016). Exploring the N-Terminal Region of C-X-C Motif Chemokine 12 (CXCL12): Identification of Plasma-Stable Cyclic Peptides As Novel, Potent C-X-C Chemokine Receptor Type 4 (CXCR4) Antagonists. *Journal Of Medicinal Chemistry*, vol. 59, p. 8369-8380, ISSN: 0022-2623, doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00695

12. Maltsev Oleg V., Marelli Udaya Kiran, Kapp Tobias G., Di Leva Francesco Saverio, Di Maro Salvatore, Nieberler Markus, Reuning Ute, Schwaiger Markus, Novellino Ettore, Marinelli Luciana, Kessler Horst (2016). Stable Peptides Instead of Stapled Peptides: Highly Potent  $\alpha\beta 6$ -Selective Integrin Ligands. *Angewandte Chemie. International Edition*, vol. 55, p. 1535-1539, ISSN: 1433-7851, doi: 10.1002/anie.201508709.
13. Generoso Serena F, Giustiniano Mariateresa, La Regina Giuseppe, Bottone Sara, Passacantilli Sara, Di Maro Salvatore, Cassese Hilde, Bruno Agostino, Mallardo Massimo, Dentice Monica, Silvestri Romano, Marinelli Luciana, Sarnataro Daniela, Bonatti Stefano, Novellino Ettore, Stornaiuolo Mariano (2015). Pharmacological folding chaperones act as allosteric ligands of Frizzled4. *Nature Chemical Biology*, vol. 11, p. 280-286, ISSN: 1552-4450, doi: 10.1038/nchembio.1770
14. Stornaiuolo Mariano, La Regina Giuseppe, Passacantilli Sara, Grassia Gianluca, Coluccia Antonio, La Pietra Valeria, Giustiniano Mariateresa, Cassese Hilde, Di Maro Salvatore, Brancaccio Diego, Taliani Sabrina, Ialenti Armando, Silvestri Romano, Martini Claudia, Novellino Ettore, Marinelli Luciana (2015). Structure-based lead optimization and biological evaluation of BAX direct activators as novel potential anticancer agents. *Journal Of Medicinal Chemistry*, vol. 58, p. 2135-48-2148, ISSN: 0022-2623, doi: 10.1021/jm501123r
15. Di Maro S, Zizza P, Salvati E, De Luca V, Capasso C, Fotticchia I, Pagano B, Marinelli L, Gilson E, Novellino E, Cosconati S, Biroccio A. (2014). Shading the TRF2 recruiting function: a new horizon in drug development. *Journal Of The American Chemical Society*, vol. 136, p. 16708-16711, ISSN: 0002-7863, doi: 10.1021/ja5080773.
16. Raimondo L, D'Amato V, Servetto A, Rosa R, Marciano R, Formisano L, Di Mauro C, Orsini RC, Cascetta P, Ciciola P, De Maio AP, Di Renzo MF, Cosconati S, Bruno A, Randazzo A, Napolitano F, Montuori N, Veneziani BM, De Placido S, Bianco R. Everolimus induces Met inactivation by disrupting the FKBP12/Met complex. *Oncotarget*. 2016 Jun 28;7(26):40073-40084. doi: 10.18632/oncotarget.9484.
17. Barresi E, Bruno A, Taliani S, Cosconati S, Da Pozzo E, Salerno S, Simorini F, Daniele S, Giacomelli C, Marini AM, La Motta C, Marinelli L, Cosimelli B, Novellino E, Greco G, Da Settimo F, Martini C. Deepening the Topology of the Translocator Protein Binding Site by Novel N,N-Dialkyl-2-arylindol-3-ylglyoxylamides. *J Med Chem*. 2015 Aug 13;58(15):6081-92. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00689.
18. Preti D, Baraldi PG, Saponaro G, Romagnoli R, Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi S, Cosconati S, Bruno A, Novellino E, Vincenzi F, Ravani A, Borea PA, Varani K. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 2-((2-(4-(substituted)phenylpiperazin-1-yl)ethyl)amino)-5'-N-ethylcarboxamidoadenosines as potent and selective agonists of the A2A adenosine receptor. *J Med Chem*. 2015 Apr 9;58(7):3253-67. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00215.
19. Carillo S, Casillo A, Pieretti G, Parrilli E, Sannino F, Bayer-Giraldi M, Cosconati S, Novellino E, Ewert M, Deming JW, Lanzetta R, Marino G, Parrilli M, Randazzo A, Tutino ML, Corsaro MM. A unique capsular polysaccharide structure from the psychrophilic marine bacterium *Colwellia psychrerythraea* 34H that mimics antifreeze (glyco)proteins. *J Am Chem Soc*. 2015 Jan 14;137(1):179-89. doi: 10.1021/ja5075954.
20. Castellano S, Taliani S, Viviano M, Milite C, Da Pozzo E, Costa B, Barresi E, Bruno A, Cosconati S, Marinelli L, Greco G, Novellino E, Sbardella G, Da Settimo F, Martini C. Structure-activity relationship refinement and further assessment of 4-phenylquinazoline-2-carboxamide translocator protein ligands as antiproliferative agents in human glioblastoma tumors. *J Med Chem*. 2014 Mar 27;57(6):2413-28. doi: 10.1021/jm401721h.

**LABORATORI AFFERENTI AL GRUPPO:**

- Sintesi Organica di Biomolecole
- Laboratorio di Chimica Farmaceutica Computazionale

**CATEGORIE ISI WEB DI RIFERIMENTO:** CHEMISTRY, ORGANIC CHEMISTRY, MEDICINAL CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY PHARMACOLOGY AND PHARMACY NANOSCIENCE AND NANOTECHNOLOGY MATERIAL SCIENCE, BIOMATERIALS

**SETTORI SCIENTIFICO-DISCIPLINARI DI RIFERIMENTO:** CHIM06, CHIM08, CHIM09