

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

### DRUG DISCOVERY: DESIGN, SYNTHESIS AND DELIVERY

**Responsabile scientifico:** PROF. SANDRO COSCONATI

**Componenti strutturati e non strutturati:** SANDRO COSCONATI, ANNA MESSERE, IVANA D'ANGELO, SALVATORE DI MARO, STEFANO TOMASSI, GIORGIO AMENDOLA, GEMMA CONTE

#### 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, nano e microemulsioni) 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, altri partecipanti: Gemma Conte)**

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, nano e microemulsioni).

### PROGETTI

Internazionali:

**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".

**ERC-2017-COG**, Non finanziato ma classificato A dopo l'interview. Responsabile Scientifico: Sandro Cosconati. Titolo Progetto: "The Chemistry of Telomere Maintenance: Fishing for Shelterin Ligands Through a Computational and Experimental Approach".

Nazionali:

**PRIN2015**, Finanziato, Decorrenza 05/02/2017, Scadenza 05/02/2020. Responsabile Scientifico Unità: Sandro Cosconati. Titolo Progetto: "NUOVE PROSPETTIVE PER IL TRATTAMENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME ATTRAVERSO UN APPROCCIO MULTI-TARGET".

**PRIN2017**, Finanziato, in attesa di stanziamento fondi. Responsabile Scientifico Unità: Salvatore Di Maro. Titolo Progetto: "Making Way For Small Molecules: Novel Chemotherapeutic Agents Acting at Tumor-Immune Interface".

**VALERE**, Finanziato, Responsabile scientifico Salvatore Di Maro. Titolo Progetto: " Selective Targeting of  $\alpha\beta6$  Integrin Receptor as Alternative Strategy for Anticancer Intervention"

**VALERE PLUS**, Finanziato, Responsabile scientifico Sandro Cosconati. Titolo Progetto: "The Chemistry of Telomere Maintenance: Fishing for Shelterin Ligands Through a Computational and Experimental Approach".

**FONDAZIONE FIBROSI CISTICA ITALIANA**, Finanziato. Responsabile scientifico di unità Ivana d'Angelo "Development of inhalable particles for optimal delivery of a potent antimicrobial molecule in *P. aeruginosa* infected lungs" (FFC#17/2016). Dal 01-09-2016 al 31-08-2018.

### PUBBLICAZIONI

#### Numero totale delle pubblicazioni:

53 pubblicazioni di fascia A.

Indicazione delle pubblicazioni (10-20) scelte come rappresentative

1. Rivera, T., Haggblom, C., Cosconati, S. and 1 more (...) (2017). A balance between elongation and trimming regulates telomere stability in stem cells. *Nature Structural and Molecular Biology*,24(1) 30-39
2. Morgillo, F., Amendola, G., Della Corte, C.M. and 12 more (...) (2017). Dual MET and SMO Negative Modulators Overcome Resistance to EGFR Inhibitors in Human Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*,60(17) 7447-7458
3. Salvati, E., Botta, L., Amato, J. and 10 more (...) (2017). Lead Discovery of Dual G-Quadruplex Stabilizers and Poly(ADP-ribose) Polymerases (PARPs) Inhibitors: A New Avenue in Anticancer Treatment. *Journal of Medicinal Chemistry*,60(9) 3626-3635
4. Milite, C., Barresi, E., Da Pozzo, E. and 11 more (...) (2017). Exploiting the 4-Phenylquinazoline Scaffold for the Development of High Affinity Fluorescent Probes for the Translocator Protein (TSPO). *Journal of Medicinal Chemistry*,60(18) 7897-7909
5. Salerno, S., Barresi, E., García-Argáez, A.N. and 9 more (...) (2019). Discovery of Pyrido[3',2':5,6]thiopyrano[4,3- d]pyrimidine-Based Antiproliferative Multikinase Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*,10(4) 457-462
6. Maltsev, O.V., Marelli, U.K., Kapp, T.G. and 8 more (...) (2016). Stable Peptides Instead of Stapled Peptides: Highly Potent  $\alpha\beta6$ -Selective Integrin Ligands. *Angewandte Chemie - International Edition*,55(4) 1535-1539
7. Di Maro, S., Trotta, A.M., Brancaccio, D. and 13 more (...) (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*,59(18) 8369-8380
8. Di Maro, S., Di Leva, F.S., Trotta, A.M. and 11 more (...) (2017). Structure-Activity Relationships and Biological Characterization of a Novel, Potent, and Serum Stable C-X-C Chemokine Receptor Type 4 (CXCR4) Antagonist. *Journal of Medicinal Chemistry*,60(23) 9641-9652
9. Di Leva, F.S., Tomassi, S., Di Maro, S. and 10 more (...) (2018). From a Helix to a Small Cycle: Metadynamics-Inspired  $\alpha\beta6$  Integrin Selective Ligands. *Angewandte Chemie - International Edition*,57(44) 14645-14649
10. Merlino, F., Daniele, S., La Pietra, V. and 18 more (...) (2018). Simultaneous Targeting of RGD-Integrins and Dual Murine Double Minute Proteins in Glioblastoma Multiforme. *Journal of Medicinal Chemistry*,61(11) 4791-4809
11. Olivieri, M., Ferro, M., Terreri, S. and 24 more (...) (2016). Long non-coding RNA containing ultraconserved genomic region 8 promotes bladder cancer tumorigenesis. *Oncotarget*,7(15) 20636-20654
12. Mercurio, M.E., Tomassi, S., Gaglione, M. and 8 more (...) (2016). Switchable Protecting Strategy for Solid Phase Synthesis of DNA and RNA Interacting Nucleopeptides. *Journal of Organic Chemistry*,81(23) 11612-11625
13. Durso, M., Gaglione, M., Piras, L. and 11 more (...) (2016). Chemical modifications in the seed region of miRNAs 221/222 increase the silencing performances in gastrointestinal stromal tumor cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*,11115-25

14. Giustiniano, M., Daniele, S., Pelliccia, S. and 16 more (...) (2017). Computer-Aided Identification and Lead Optimization of Dual Murine Double Minute 2 and 4 Binders: Structure-Activity Relationship Studies and Pharmacological Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*,60(19) 8115-8130
15. Tomassi, S., Ieranò, C., Mercurio, M.E. and 14 more (...) (2018). Cationic nucleopeptides as novel non-covalent carriers for the delivery of peptide nucleic acid (PNA) and RNA oligomers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*,26(9) 2539-2550.
16. Costabile, G., d'Angelo, I., d'Emmanuele di Villa Bianca, R. and 10 more (...) (2016). Development of inhalable hyaluronan/mannitol composite dry powders for flucytosine repositioning in local therapy of lung infections. *Journal of Controlled Release*,23880-91.
17. D'Angelo, I., Perfetto, B., Costabile, G. and 8 more (...) (2016). Large Porous Particles for Sustained Release of a Decoy Oligonucleotide and Poly(ethylenimine): Potential for Combined Therapy of Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infections. *Biomacromolecules*,17(5) 1561-1571.
18. d'Angelo, I., Fraix, A., Ungaro, F. and 2 more (...) (2017). Poly(ethylene oxide)/hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin films for oromucosal delivery of hydrophilic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*,531(2) 606-613.
19. D'Angelo, I., Costabile, G., Durantie, E. and 9 more (...) (2018). Hybrid lipid/polymer nanoparticles for pulmonary delivery of siRNA: Development and fate upon in vitro deposition on the human epithelial airway barrier. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*,31(3) 170-181.
20. Casciaro B, d'Angelo I, Zhang X, Loffredo MR, Conte G, Cappiello F, Quaglia F, Di YP, Ungaro F, Mangoni ML. Poly(lactide- co-glycolide) Nanoparticles for Prolonged Therapeutic Efficacy of Esculentin-1a-Derived Antimicrobial Peptides against *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection: in Vitro and in Vivo Studies. *Biomacromolecules* May 13;20(5):1876-1888. 2019.

### LISTA DEI LABORATORI AFFERENTI AL GRUPPO

**Sintesi Organica di Biomolecole, Laboratorio di Chimica Farmaceutica Computazionale.**

#### **Categorie ERC di riferimento**

PE5, LS1, LS7.

#### **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**

## DISTABIF RESEARCH GROUPS

---

CHIM06, CHIM08, CHIM09

**ALTRE PAROLE CHIAVE DI RIFERIMENTO NON CONTENUTE NELLE CATEGORIZZAZIONI  
DI CUI SOPRA (max 10)**

DRUG DELIVERY