

## Natural compounds and nature-inspired derivatives as potential anti-inflammatory/anticancer agents

**Tutor:** SIMONA DE MARINO (CHIM06)

**Co-tutor:** MARIA VALERIA D'AURIA (CHIM06)

Natural products (NPs) are a privileged class of compounds with high diversity and suitable for inspiring new rationally designed multi-target drugs [1, 2]. NPs have always played a major role in the development of new drugs, especially in ameliorating inflammatory conditions and as anticancer agents, offering an almost endless pool of chemical scaffolds that can be administered as they are or after being chemically modified to create more potent derivatives. As a matter of example, recent studies concerning the pharmacological applications of nature-derived secondary metabolites disclosed the possible application of tanshinones, a class of abietane diterpenes isolated from *Salvia miltiorrhiza*, in the treatment of inflammatory disorders, especially in neurodegenerative pathologies like Parkinson's or Alzheimer's diseases [3, 4] and of boswellic acids from *Boswellia* species used as anti-inflammatory agents [5].

The proposed PhD project has a multidisciplinary structure including the isolation and characterization of metabolites from natural sources, their semisynthetic modification, pharmacological *in vitro* evaluation and investigation of ligand/enzyme molecular interaction.

Thanks to the collaboration with external partners and the use of innovative methodologies, such as IVS (Inverse Virtual Screening) and DARTS (Drug Affinity Responsive Target Stability), specific targets in the inflammatory/cancer field will be considered. This approach is particularly convenient in the case of NPs, for which target identification investigations may be particularly risky due to the usually small available amounts in turn needed for appropriate biological investigations. Epigenetic modulator BRD9 (bromodomain containing 9) [6] and some downstream enzymes of the arachidonic acid cascade, such as mPGES-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1) [7] and sEH (soluble epoxide hydrolase) [8], will be the privileged protein targets of our investigation. Once the identification of pharmacologically active compounds, the next step will be the design and synthesis of nature-inspired derivatives in the aim to develop molecules with optimized potency/selectivity towards selected targets.

1. Davison, E.K., Brimble, M.A., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2019**, 52, 1-8.
2. Atanasov, A.G., Zotchev, S.B., Dirsch, V.M., Supuran, C.T., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, 20, 200-216.
3. Maione, F., Piccolo, M., De Vita, S., Chini, M.G., Cristiano, C., De Caro, C., Lippiello, P., Miniaci, M.C., Santamaria, R., Irace, C., De Feo, V., Calignano, A., Mascolo, N., Bifulco, G., *Pharmacol. Res.* **2018**, 129, 482-490.
4. Saviano, A.; De Vita, S.; Chini, M.G.; Marigliano, N.; Lauro, G.; Casillo, G.M.; Raucci, F.; Iorizzi, M.; Hofstetter, R.K.; Fischer, K.; et al., *Biomolecules* **2022**, 12, 99.
5. Poeckel D.; Werz, O. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 3359-3369.
6. Kapoor, S.; Damiani, E.; Wang, S.; Dharmanand, R.; Tripathi, C.; Tovar Perez, J.E.; Dashwood, W.M.; Rajendran, P.; Dashwood, R.H. *Nutrients*. **2022**, 14, 4317.
7. Saviano, A.; Raucci, F.; Casillo, G.M.; Indolfi, C.; Pernice, A.; Foreste, C.; Iqbal, A. J.; Mascolo, N.; Maione, F. *Molecules* **2020**, 25, 6016.
8. Sun, C.P.; Zhang, X.Y.; Morisseau, C.; Hwang, S.H.; Zhang, Z.J.; Hammock, B.D.; Ma, X.C. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 184-215.

## **Composti naturali e analoghi strutturali come potenziali agenti anti-infiammatori e antitumorali**

**Tutor: SIMONA DE MARINO (CHIM06)**

**Co-tutor: MARIA VALERIA D'AURIA (CHIM06)**

I prodotti naturali (NPs) costituiscono un'ampia classe di composti caratterizzati da elevata diversità, complessità e originalità strutturale e rappresentano una inesauribile fonte di ispirazione per la progettazione razionale di nuovi farmaci [1, 2]. Infatti, molte sostanze naturali sono datate di interessanti proprietà farmacologiche e la loro struttura si presta a molteplici modifiche chimiche permettendo lo sviluppo di ampie librerie di derivati semisintetici ottimizzati. A titolo di esempio, recenti studi riguardanti le applicazioni farmacologiche di metaboliti secondari da piante, hanno dimostrato la possibile applicazione del tanshinone, un diterpene isolato dalla *Salvia miltiorrhiza*, nel trattamento dei disordini infiammatori, in particolare in patologie neurodegenerative come il Parkinson o le malattie di Alzheimer [3, 4] e degli acidi boswellici, isolati da diverse piante appartenenti al genere *Boswellia*, usati come agenti anti-infiammatori [5].

Il presente progetto di dottorato ha una struttura multidisciplinare includendo l'isolamento e la caratterizzazione strutturale di metaboliti da fonti naturali, le loro modifiche semisintetiche, la valutazione farmacologica *in vitro* e l'investigazione sull'interazione molecolare ligando/enzima. Grazie alla collaborazione con partner esterni e l'uso di metodologie innovative, quali IVS (Inverse Virtual Screening) e DARTS (Drug Affinity Responsive Target Stability), verranno presi in considerazione specifici target coinvolti nell'infiammazione e nel cancro. Tale approccio risulta particolarmente conveniente nello studio dei NPs, per i quali l'identificazione dei target farmacologici è resa difficile a causa delle piccole quantità dei composti isolati. I principali target di questo progetto di ricerca sono il modulatore epigenetico BRD9 (bromodomain containing 9) [6], finora poco studiato, e alcuni enzimi a valle della cascata dell'acido arachidonico quali mPGES-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1) [7] e sEH (soluble epoxide hydrolase) [8]. Individuato il/i composto/i più promettente/i (lead compound/s) lo step successivo prevederà la progettazione e la sintesi di analoghi strutturali allo scopo di sviluppare derivati con migliori profili di potenza/selettività verso specifici target.

1. Davison, E.K., Brimble, M.A., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2019**, 52, 1-8.
2. Atanasov, A.G., Zotchev, S.B., Dirsch, V.M., Supuran, C.T., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, 20, 200-216.
3. Maione, F., Piccolo, M., De Vita, S., Chini, M.G., Cristiano, C., De Caro, C., Lippiello, P., Miniaci, M.C., Santamaria, R., Irace, C., De Feo, V., Calignano, A., Mascolo, N., Bifulco, G., *Pharmacol. Res.* **2018**, 129, 482-490.
4. Saviano, A.; De Vita, S.; Chini, M.G.; Marigliano, N.; Lauro, G.; Casillo, G.M.; Raucci, F.; Iorizzi, M.; Hofstetter, R.K.; Fischer, K.; et al., *Biomolecules* **2022**, 12, 99.
5. Poeckel, D.; Werz, O. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 3359-3369.
6. Kapoor, S.; Damiani, E.; Wang, S.; Dharmanand, R.; Tripathi, C.; Tovar Perez, J.E.; Dashwood, W.M.; Rajendran, P.; Dashwood, R.H. *Nutrients*. **2022**, 14, 4317.
7. Saviano, A.; Raucci, F.; Casillo, G.M.; Indolfi, C.; Pernice, A.; Foreste, C.; Iqbal, A.J.; Mascolo, N.; Maione, F. *Molecules* **2020**, 25, 6016.
8. Sun, C.P.; Zhang, X.Y.; Morisseau, C.; Hwang, S.H.; Zhang, Z.J.; Hammock, B.D.; Ma, X.C. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 184-215.