

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO
CICLO XLI**

Tutor: Marialuisa Menna – Prof. Ordinario – SSD CHEM05-A

Co-tutor: Marcello Casertano – RTDA – SSD CHEM05-A

TITOLO DEL PROGETTO

Esplorare lo spazio chimico antidiabetico e antinfiammatorio guidati da prodotti naturali marini mediante approcci di Diversity Oriented Synthesis (DOS) e/o Fragment-Based Ligand Drug Discovery (FBLDD)

Descrizione del progetto

I prodotti naturali bioattivi si possono considerare come punti di partenza biologicamente validati per la scoperta di ligandi capaci di agire su target farmacologici in modo specifico e selettivo per ottenere un effetto terapeutico.¹ Scopo della presente proposta di ricerca è sfruttare la diversità chimica associata a prodotti naturali marini per identificare *lead* innovativi (cioè, con una struttura differente da farmaci noti attivi sullo stesso bersaglio oppure attivi su un nuovo bersaglio) in grado di contrastare lo sviluppo e le complicanze della sindrome metabolica e del diabete, in particolare insulino-resistenza, obesità e infiammazione. In questo scenario, le complesse e inusuali strutture naturali di origine marina, in particolare quelle prodotte da invertebrati sessili,² possono rappresentare una preziosa risorsa di novità chimica e biologica,³⁻⁷ soprattutto se utilizzati in combinazione con approcci di sintesi organica come la Diversity Oriented Synthesis (DOS) e/o la Fragment-Based Ligand Drug Discovery (FBLDD).^{8,9}

La proposta di ricerca si articola in tre linee principali: 1) scoperta di nuova diversità chimica mediante studio chimico di organismi marini; 2) ampliamento della chemiodiversità mediante sintesi di derivati modificati di *hit* naturali (DOS); 3) creazione di librerie chimiche di frammenti sintetici che conservano solo alcune parti della struttura originaria dell'*hit* naturale (FBLDD). Le molecole generate attraverso i tre approcci saranno valorizzate attraverso uno screening su diversi target farmacologici emergenti per lo sviluppo di nuovi farmaci antidiabetici e antiinfiammatori, come proteina tirosina fosfatasi 1B (PTP1B), aldoso reduttasi (AKR1B1), anidrasi carbonica e 15-lipossigenasi-1 (15-LOX-1) umana. Questa parte del progetto è realizzata attraverso collaborazioni già in atto con ricercatori italiani e stranieri che studiano le caratteristiche e le attività di questi enzimi. Fine ultimo della ricerca è la scoperta e l'ottimizzazione iniziale di nuovi *lead* con potenziale antidiabetico e antinfiammatorio, in particolare di ligandi multipli in grado di superare gli inconvenienti della polifarmacologia.

BIBLIOGRAFIA

1. J. Rosén, J. Gottfries, S. Muresan, A. Backlund, T.I. Oprea. Novel Chemical Space Exploration via Natural Products *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1953–1962
2. K. Cooreman, B. De Spiegeleer, C. Van Poucke, D. Vanavermaete, D. Delbare, E. Wynendaele, B. De Witte. Emerging pharmaceutical therapies of Ascidian-derived natural products and derivatives. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2023**, 102, 104254

3. M. Genovese, C. Imperatore, M. **Casertano**, A. Aiello, F. Balestri, L. Piazza, M. **Menna**, A. Del Corso, P. Paoli. Dual Targeting of PTP1B and Aldose Reductase with Marine Drug Phosphoeleganin: A Promising Strategy for Treatment of Type 2 Diabetes. *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 535.
4. M. **Casertano**, M. Genovese, L. Piazza, F. Balestri, A. Del Corso, A. Vito, P. Paoli, A. Santi, C. Imperatore, M. **Menna**. Identifying Human PTP1B Enzyme Inhibitors from Marine Natural Products: Perspectives for Developing of Novel Insulin-Mimetic Drugs. *Pharmaceutics* **2022**, *15*, 325
5. M. **Casertano**, M. Genovese, A. Santi, E. Pranzini, F. Balestri, L. Piazza, A. Del Corso, S. Avunduk, C. Imperatore, M. **Menna**, P. Paoli. Evidence of Insulin-Sensitizing and Mimetic Activity of the Sesquiterpene Quinone Avarone, a Protein Tyrosine Phosphatase 1B and Aldose Reductase Dual Targeting Agent from the Marine Sponge *Dysidea avara*. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 528.
6. M. **Casertano**, A. Vito, A. Aiello, C. Imperatore, M. **Menna**. Natural Bioactive Compounds from Marine Invertebrates That Modulate Key Targets Implicated in the Onset of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Its Complications. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 2321
7. N. Spacho, M. **Casertano**, C. Imperatore, C. Papadopoulos, M. **Menna**, N. Eleftheriadis. Investigating the Catalytic Site of Human 15-Lipoxygenase-1 via Marine Natural Products. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202402279.
8. A. R Hanby, N.S. Troelsen, T. J. Osberger, S. L. Kidd, K. T. Mortensen, D. R. Spring. Fsp³-rich and diverse fragments inspired by natural products as a collection to enhance fragment-based drug discovery. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2280-2283.
9. Q. Li. Application of Fragment-Based Drug Discovery to Versatile Targets. *Front Mol Biosci.* **2020**, *7*, 180.

FONDI

PRIN 2022 PNRR. Titolo del Progetto: Meccanismi molecolari e approcci terapeutici al trattamento della steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (Meta-MAFLD). CUP: E53D23021680001. Codice: P2022PPH4C.