



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO**

Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco

Via Orabona 4 - Campus Universitario - 70125 Bari (Italy)

Relazione sull'attività di ricerca condotta dal Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari negli anni 2014-2016

I ricercatori afferenti al dipartimento hanno svolto le loro ricerche nell'ambito dei settori scientifico-disciplinari (SSD) di Farmacologia (BIO/14), Biologia Farmaceutica (BIO/15), Chimica Organica (CHIM/06), Chimica Farmaceutica (CHIM/08), Farmaceutico Tecnologico Applicativo (CHIM/09), Patologia Generale (MED/04), Microbiologia e Microbiologia Clinica (MED/07).

Il Dipartimento, nel promuovere, organizzare e sostenere una ricerca scientifica di ottimo livello nell'area del farmaco e dei prodotti per la salute, contribuisce al progresso della conoscenza a livello nazionale e internazionale, nonché alla promozione e diffusione dell'innovazione nel sistema produttivo pugliese di comparto e nell'area della sanità pubblica. Il Dipartimento è impegnato a garantire l'espressione del potenziale di ricerca di ogni suo componente, creando le condizioni per favorirne la massima produttività scientifica ed il corrispondente trasferimento tecnologico, nel rispetto della Carta Europea dei Ricercatori e del Codice di Condotta per l'Assunzione dei Ricercatori (Raccomandazione della Commissione Europea dell'11/03/2005) e nella consapevolezza che i risultati scientifici del Dipartimento dipendono largamente dal grado di interrelazione e collaborazione tra tutte le sue componenti.

Accanto all'obiettivo della eccellenza scientifica, il Dipartimento conferma la volontà, già attestata dalla sua storia recente ed espressa all'atto della sua fondazione, di:

- a) supportare lo sviluppo culturale, economico ed occupazionale del Paese, e della Regione Puglia in particolare, formando qualificati professionisti, dirigenti, quadri e operatori dell'area farmaceutica e sanitaria;
- b) raccogliere ed affrontare, mediante iniziative concrete, la sfida della terza missione.

Le attività di ricerca del Dipartimento, si sono rivolte essenzialmente allo studio di nuovi principi attivi e medicinali, avvalendosi di competenze multidisciplinari che spaziano dalla chimica organica e farmaceutica alla nutraceutica, alla farmacologia e tossicologia, alla biologia farmaceutica, passando per le biologie e le scienze biomediche di base, alla tecnologia e alla legislazione di settore, perseguendo il duplice obiettivo di valorizzare la ricerca volta ad identificare nuove sostanze biologicamente attive, più efficaci e sicure, per la diagnosi, la prevenzione, la cura e il benessere, e garantire la formazione di professionalità specializzate nel settore farmaceutico.

Il Dipartimento ha mirato a consolidare l'interdisciplinarietà e a migliorare la sua collocazione scientifica internazionale nei campi della teranostica, della bioinformatica e della modellistica molecolare per la progettazione di farmaci, della sintesi organica sostenibile e bio-organica per la produzione dei farmaci, della farmacologia molecolare, cellulare e preclinica, della farmacogenomica, delle nanotecnologie, della veicolazione sito-mirata del farmaco, della nutraceutica e della fitochimica.

Il Dipartimento è anche impegnato a perseguire obiettivi scientifici di frontiera che attengono ai moderni approcci di diagnosi precoce, alla ricerca di molecole bioattive di origine naturale e biotecnologica e a studi di farmacogenomica indispensabili per l'ottimizzazione di terapie personalizzate.

Accanto alle due fondamentali funzioni connesse alla formazione e alla ricerca, il Dipartimento è significativamente coinvolto in attività di Terza Missione, operando per favorire la valorizzazione, l'applicazione e la trasformazione della conoscenza prodotta dalla ricerca di base in conoscenza utile ai fini produttivi ed allo sviluppo sociale, culturale ed economico del territorio. Per il suo peculiare profilo, il Dipartimento si propone infatti di essere interlocutore scientifico per il territorio (istituzioni, professioni, imprese e mondo del lavoro) nel settore del farmaco e dei prodotti per la salute e di svolgere un ruolo significativo nel promuovere e supportare sul territorio imprese specializzate nel settore, in grado di coniugare ricerca e innovazione con i processi produttivi.

Le attività scientifiche dipartimentali sono state svolte dai gruppi di ricerca costituiti sulla base di criteri di affinità e complementarità di tematiche di ricerca, di approcci metodologici e di grande strumentazione.

I gruppi di ricerca hanno sviluppato competenze specifiche e conseguito risultati scientifici di documentata rilevanza internazionale nei campi della progettazione e del disegno molecolare, della sintesi chimica innovativa e sostenibile, nell'analisi dei medicinali e dei loro metaboliti, nella valutazione delle relazioni tra struttura chimica ed attività biologica, nello sviluppo di radiofarmaci e diagnostici, nella estrazione e caratterizzazione di agenti fitoterapici, nello studio delle proprietà nutraceutiche di matrici alimentari come l'olio extravergine di oliva, il vino, i microotaggi ottenuti attraverso tecniche tradizionali e tecniche innovative *green* (microonde, ultrasuoni), nella caratterizzazione dell'attività terapeutica e tossicologica di sostanze di origine naturale/sintetica/biotecnologica, mediante approcci sperimentali preclinici di diverso grado di complessità, negli studi di validazione di nuovi bersagli farmacologici, nella comprensione dei meccanismi d'azione dei farmaci a livello molecolare, cellulare e di sistema, nella microbiologia farmaceutica, nell'implementazione di biomateriali per il rilascio sito-specifico di molecole biologicamente attive, nella formulazione, preparazione e controllo, a livello galenico-magistrale, dei medicinali e nella ricerca relativa a forme farmaceutiche innovative di somministrazione.

Il Dipartimento, volendo valorizzare tutte le aree di ricerca dei suoi gruppi, ha favorito le collaborazioni, la complementarità delle competenze, un uso razionale delle risorse e dei servizi, anche al fine di ottimizzare il processo di ricerca traslazionale di nuove molecole di interesse terapeutico/diagnostico per patologie ad importante impatto socio-sanitario ed economico.

Il Dipartimento ha promosso e sostenuto iniziative di Job Placement e azioni di accompagnamento per l'inserimento nel mondo del lavoro di laureati e dottori di ricerca, come la partecipazione alle edizioni annuali dell'evento nazionale "BIO & PHARMA DAY", patrocinato da Assobiotec/Federchimica e dedicato all'incontro delle aziende del settore del farmaco con i laureandi ed i neolaureati.

I livelli di internazionalizzazione conseguiti dal Dipartimento, nel periodo di riferimento, sono documentati da:

- numerose collaborazioni dei gruppi di ricerca con prestigiose istituzioni scientifiche estere (UE, USA), attestate da un numero significativo (30% circa) di pubblicazioni con presenza di almeno un co-autore straniero;
- mobilità in uscita di dottorandi di ricerca per periodi superiori a sei mesi;

- consistente numero di accordi Erasmus con università europee;
- organizzazione di conferenze e seminari di prestigiosi relatori stranieri nell'ambito delle attività formative dei Dottorati di ricerca e/o di programmi di cooperazione scientifica sostenuti dai diversi gruppi di ricerca;
- stage brevi all'estero e partecipazione, anche in qualità di relatori, di docenti/ricercatori afferenti al Dipartimento ad eventi scientifici internazionali.

Le attività scientifiche dei gruppi di ricerca sono quasi esclusivamente sostenute da finanziamenti a progetti vincitori di bandi competitivi (PON, FIRB, PRIN, UE, Fondazioni Onlus e Istituzioni pubbliche nazionali ed estere).

Il Dipartimento è attrezzato con circa 30 laboratori chimici e biologici (superficie media 35 mq), molti dei quali organizzati in piattaforme tecnologiche, dotati di moderna e adeguata strumentazione scientifica e dei prescritti dispositivi di protezione collettiva (cappe chimiche, cappe a flusso laminare, ecc.). Il Dipartimento ha avviato l'iter per l'accreditamento GLP di alcune tra le principali procedure sperimentali. Le grandi attrezzature di ricerca comprendono strumenti di elevata complessità tecnologica dedicati a studi chimico-analitici e chimico-fisici (spettrometro NMR, MS, spettropolarimetro CD-ORD, sistemi cromatografici ad elevate prestazioni), alla sintesi organica in flusso continuo e a studi di imaging (sistema computerizzato di microscopia a fluorescenza confocale).

Gli obiettivi della ricerca del Dipartimento per il triennio 2014-2016, in coerenza con gli obiettivi strategici del PSA e con le Politiche di Qualità dell'Ateneo, sono stati:

- 1) Consolidamento e miglioramento della qualità della produzione scientifica;
- 2) Consolidamento ed incremento delle collaborazioni con enti pubblici e privati, nazionali ed esteri, nel campo della ricerca e del trasferimento tecnologico;
- 3) Promozione dei processi di internazionalizzazione della ricerca dipartimentale e dei Dottorati di ricerca.

Il conseguimento dei suddetti obiettivi sarà annualmente monitorato dal CVRD, che riferirà al Consiglio di Dipartimento per le opportune determinazioni.

Si illustrano di seguito gli obiettivi per il triennio 2014-2016, con le relative azioni e indicatori di monitoraggio.

OBBIETTIVO 1: CONSOLIDAMENTO E MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ PRODUZIONE SCIENTIFICA

Azioni:

1.1 - Migliorare la qualità dei prodotti (pubblicazioni, brevetti, ecc.) dei gruppi di ricerca, con sensibile spostamento verso la classe di merito E (eccellente) secondo i criteri VQR, promuovendo la cooperazione interdisciplinare come obiettivo connaturato alla ricerca sul farmaco e sui prodotti per la salute.

1.2 - Favorire la consapevolezza dell'importanza dell'autovalutazione, della valutazione e dell'accreditamento (AVA), promuovendo un ruolo più attivo del Gruppo di lavoro sulla ricerca, del Comitato di Valutazione della Ricerca Dipartimentale e dei servizi di supporto tecnico-amministrativi.

1.3 - Collegare i corsi di Dottorato di ricerca, cui partecipano i docenti/ricercatori del Dipartimento, a parametri di eccellenza scientifica, con il conseguimento dell'accreditamento ANVUR.

1.4 - Consolidare e aumentare, nei limiti delle disponibilità di risorse finanziarie per la ricerca, il numero degli interventi di docenti/ricercatori del Dipartimento ad eventi scientifici nazionali e internazionali (convegni, workshop, ecc.).

Indicatori di monitoraggio:

- A. Numero di pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali di prestigio, con elevata collocazione editoriale, e monografie pubblicate presso editori nazionali ed internazionali di riconosciuto valore scientifico.
- B. Incremento delle collaborazioni interdisciplinari documentate da partecipazioni a bandi competitivi.
- C. Accreditamento ANVUR dei corsi di Dottorato di ricerca cui partecipano i docenti/ricercatori del Dipartimento.
- D. Inviti a tenere lecture o seminari in convegni, workshop e scuole nazionali e internazionali.
- E. Premi e riconoscimenti conferiti a ricercatori/docenti da società scientifiche nazionali e internazionali.

OBIETTIVO 2: CONSOLIDAMENTO ED INCREMENTO DELLE COLLABORAZIONI CON ENTI PUBBLICI E PRIVATI, NAZIONALI ED ESTERI, NEL CAMPO DELLA RICERCA E DEL TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

Azioni:

- 2.1 - Incrementare la capacità di attrazione delle risorse internazionali per la ricerca, supportando la partecipazione dei gruppi di ricerca ai bandi competitivi europei (H2020), con particolare riferimento ai pillars 'Excellent Science' e 'Societal Challenges' (Health).
- 2.2 – Implementare nuove collaborazioni con gli attori pubblici e privati della ricerca, dell'innovazione e della produzione nel settore farmaceutico presenti sul territorio regionale, contribuendo attivamente alla costituzione del Distretto Produttivo del Farmaco e dei Prodotti per la salute ed alla partecipazione coordinata a bandi competitivi internazionali, nazionali e della Regione Puglia.
- 2.3 – Promuovere il finanziamento di borse di studio per i Dottorati di ricerca da parte di enti pubblici e privati di ricerca.
- 2.4 – Promuovere iniziative di presentazione del Dipartimento e delle sue unità di ricerca presso le realtà produttive nel settore farmaceutico e dei prodotti per la salute.
- 2.5 - Elaborare una scheda sulle attività di ricerca del Dipartimento da pubblicare sul sito web, come strumento di presentazione efficace verso l'esterno delle aree di ricerca, delle piattaforme strumentali-infrastrutturali, del personale docente/ricercatore.

Indicatori di monitoraggio:

- A. Partecipazione dei docenti/ricercatori, organizzati in team multidisciplinari e coordinati in network internazionali, ai bandi competitivi europei (H2020) e internazionali.
- B. Collaborazioni con enti pubblici (es. CNR, consorzi) e privati (es. aziende del settore farmaceutico e biotecnologico) e partecipazione coordinata a bandi competitivi nazionali e della Regione Puglia.
- C. Finanziamento da parte di aziende e enti di ricerca pubblici e privati per borse di dottorato, assegni di ricerca, progetti di ricerca.
- D. Numero di tesi sperimentali di laurea e/o stage di dottorandi presso istituzioni pubbliche sanitarie o aziende pubbliche e private del settore farmaceutico.
- E. Numero di iniziative organizzate per presentare il Dipartimento presso centri di ricerca e realtà produttive nel settore farmaceutico.

F. Implementazione del sito internet del Dipartimento con schede sintetiche di presentazione delle tematiche e dei progetti di ricerca in svolgimento, delle piattaforme tecnologiche, del personale docente/ricercatore.

OBIETTIVO 3: PROMOZIONE DEI PROCESSI DI INTERNAZIONALIZZAZIONE DELLA RICERCA DIPARTIMENTALE E DEI DOTTORATI DI RICERCA

Azioni:

3.1 – Consolidare e possibilmente incrementare le collaborazioni con gruppi di ricerca esteri, supportando i programmi di mobilità internazionale per studenti, dottorandi, docenti/ricercatori (es. Erasmus, accordi bilaterali con università ed enti di ricerca pubblici).

3.2 – Pubblicazione di Bandi di Dipartimento per Assegni di ricerca post-doc in lingua italiana e inglese, promuovendone la diffusione mediante reti nazionali e internazionali di ricerca.

3.3 – Migliorare i livelli di comunicazione internazionale del Dipartimento, a partire dalla elaborazione della pagina web in lingua inglese ed alla redazione di una newsletter periodica in lingua italiana e inglese.

Indicatori di monitoraggio:

A. Incremento degli accordi con università europee e della partecipazione a bandi di mobilità internazionale di studenti, dottorandi e docenti/ricercatori.

B. Numero di Dottorati in co-tutela con docenti stranieri.

C. Numero di fellow stranieri (ricercatori italiani o stranieri che afferiscono a università o centri di ricerca stranieri) che presentano domanda a bandi di assegni/contratti di ricerca del Dipartimento.

D. Traduzione in lingua inglese del sito internet istituzionale del Dipartimento, a partire almeno dalle sezioni riguardanti la ricerca, e sperimentazione della redazione di una newsletter periodica.

Si riportano, in sequenza, le attività di ricerca svolte presso ciascun laboratorio in cui è strutturato il Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco:

Laboratorio 233, 235, 523 e 128 (proff. M. Catto, O. Nicolotti)

Progettazione, sintesi e valutazione dell'attività *in vitro* di inibitori selettivi e reversibili di enzimi e processi biologici coinvolti in malattie neurodegenerative e neoplastiche, in particolare:

- Inibitori delle colinesterasi e inibitori dell'aggregazione amiloidea (morbo di Alzheimer);
- Inibitori delle monoaminossidasi (morbo di Parkinson);
- Agenti multifunzionali attivi su due o più target biologici coinvolti nei processi neurodegenerativi (es. inibitori duali AChE/MAO);
- Sintesi organica avanzata (combinatoria, in parallelo su fase solida ed in soluzione, assistita da microonde) di nuovi sistemi eterociclici dotati di potenziale attività biologica come inibitori di chinasi, in particolare la Bcr-Abl coinvolta nell'insorgenza di tumori ematologici (leucemie);
- Sintesi di sistemi policiclici planari opportunamente funzionalizzati come agenti intercalanti, antitubulinici o inibitori delle topoisomerasi, a potenziale azione antitumorale;
- Applicazione di metodi computazionali (modelli 2D- e 3D-QSAR, de novo design, docking e dinamica molecolare) alla progettazione razionale di molecole di interesse terapeutico.

Laboratorio 232/234 (Prof. C. Altomare, S. Cellamare F. Leonetti, dott. M. De Candia, A. Stefanachi)

- Progettazione, sintesi e relazioni struttura-attività di agenti ad attività antitrombotica e neuroprotettiva.
- Progettazione, sintesi e relazioni struttura-attività di nuovi composti ad attività antiproliferativa verso linee cellulari tumorali e modulatori di pompe di efflusso nella multi drug resistance.
- Caratterizzazione chimico-fisica di nuovi composti di interesse farmaceutico e sviluppo nuovi metodi analitici spettrometrici e cromatografici.

Laboratorio 308 (Prof. M. D. Lograno)

- Saggi *in vitro* riguardanti organi isolati da piccoli mammiferi *ex vivo*. Gli organi isolati sono utilizzati per scopi analitici di saggistica sperimentale funzionale per la caratterizzazione di recettori specifici e loro meccanismi trasduttivi molecolari, le cui risposte tessutali saranno indotte da xeno biotici utilizzati previa somministrazione *in vitro* mediante soluzioni acquose a concentrazioni variabili.
Gli scopi sperimentali, rispetto ai diversi razionali farmacologici e biomolecolari, riguardano per lo più diverse patologie in campo oftalmologico ed in particolare il glaucoma come malattia neurodegenerativa. A tal fine, sono utilizzati in laboratorio tessuti altamente specifici isolati da occhi bovini appena enucleati da animali adulti, sacrificati per macellazione commerciale da un macello privato provinciale.

Laboratorio di Farmacologia 306, 307, 309, 319, 320, 320B, 321 (Proff. D. Conte, A. De Luca, D. Tricarico, S. Pierno, A. Liantonio, dott.: M. De Bellis, A. Mele, P. Imbrici)

Farmacologia molecolare e preclinica di malattie genetiche e malattie rare:

a) malattie da alterazioni dei canali ionici

Canalopatie primarie del muscolo scheletrico: Miotonie e Paralisi

Canalopatie primarie di altri tessuti: Aritmie cardiache genetiche e indotte da farmaci, Epilessie, Neurotossicità e Dolore Neuropatico, Disfunzioni renali ed ipertensione, Diabete ed iper-insulinemia dell'infanzia

Canalopatie secondarie: Tumori e paraneoplasie, Dismetabolismi e patologie su base immunitaria, Idiosincrasie da farmaci, Etc.

Farmacologia: Studi di struttura-attività di farmaci ad attività antiaritmica, antiepilettica, antidiabetica, diuretica ed antipertensiva, neuroprotettiva.

b) distrofie muscolari e miopatie su base infiammatoria: Identificazione di nuovi bersagli farmacologici e valutazione di efficacia di farmaci orfani

- Ruolo del processo infiammatorio acuto e cronico nella degenerazione e nel danno funzionale
- Meccanismi molecolari di fibrosi tissutale
- Ruolo dell'ischemia e dello stress ossidativo
- Meccanismi di rigenerazione e plasticità muscolari
- Ruolo dell'alterata omeostasi del calcio nei processi degenerativi

Farmacologia molecolare e preclinica di patologie neuromuscolari con atrofia muscolare (immobilità forzata e disuso muscolare, invecchiamento, Sclerosi laterale amiotrofica, Neuropatie traumatiche):

Identificazione di nuovi bersagli farmacologici e valutazione di efficacia di farmaci ed ormoni:

- Meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'atrofia muscolare
- Ruolo del sistema endocrino nell'atrofia
- Ruolo dell'attività fisica nella plasticità neuromuscolare

Laboratori 333-335 (Proff. M. Franco, A. Lopodota, dott. N. Denora, V. Laquintana, A. Cutrignelli, A. Lopalco)

- Progettazione e valutazione sperimentale di sistemi a rilascio modificato in termini di luogo, tempo e velocità: micro- e nano-particelle, liposomi, micelle polimeriche, dendrimeri, quantum-dots, nanoparticelle magnetiche e nanogeli.
- Progettazione e realizzazione di forme farmaceutiche "age related" destinate all'età pediatrica e geriatrica.
- Progettazione e sviluppo di formulazioni cosmetiche innovative.
- Applicazione di nuove tecnologie per la preparazione di formulazioni e per lo "scale-up" industriale, con particolare riguardo allo Spray-drying e prilling.
- Progettazione e sintesi di polimeri mucoadesivi come piattaforma per il rilascio di farmaci attraverso la via orale, buccale, vescicale e vaginale.
- Sintesi e caratterizzazione di profarmaci e bioconiugati polimerici per il rilascio mirato di farmaci utili nella terapia e diagnosi di patologie tumorali e neurodegenerative, esprimenti elevati livelli di TSPO.
- Studi preformulativi e "Problem solving" (complessazione, cosolvenza, dispersioni solide e micellizzazione) di problematiche connesse ai principi attivi ed alle formulazioni: bassa solubilità, bassa velocità di dissoluzione, instabilità chimiche e fisiche.

Laboratori 335/336 (Prof.ssa A. Trapani, Dott.ssa D. Mandracchia)

- Nanomedicine a struttura polisaccaridica e lipidica per il rilascio di farmaci al sistema nervoso centrale: Allestimento e valutazione di sistemi terapeutici costituiti da polimeri biocompatibili aventi dimensioni nanometriche (nanoparticelle polimeriche, nanoparticelle lipidiche solide, micelle polimeriche, liposomi) per il trasporto modificato di farmaci
- Biomateriali nanostrutturati per la somministrazione transmucosale di farmaci: Allestimento e valutazione di sistemi terapeutici costituiti da polimeri biocompatibili adatti alla somministrazione attraverso le vie mucosali (orale, nasale, polmonare etc). Funzionalizzazione di polimeri (introduzione di gruppi funzionali carichi positivamente, catene laterali idrofobiche e idrofile, doppi legami, funzioni carbossiliche) allo scopo di preparare materiali intelligenti quali idrogeli, nanoparticelle, nanogeli e in situ-forming gels per il drug targeting e il drug delivery.
- Funzionalizzazione e caratterizzazione di polimeri biocompatibili per l'allestimento di Drug Delivery Systems (DDS): Derivatizzazione di polimeri di natura polisaccaridica al fine di introdurre gruppi funzionali idonei alla preparazione di DDS a rilascio modificato (sito-specifico, prolungato ecc...).
- Preparazione di micelle e idrogeli per il rilascio modificato dei principi attivi: Preparazione di nanosistemi micellari per applicazioni mediche e loro caratterizzazione chimico-fisica. Preparazione di idrogeli tramite reticolazione fisico e/o chimica.

Laboratori 402 (Prof. N. De Laurentis, F. Corbo)

Studio delle interazioni tra molecole originali e importanti target biologici di tipo eucariotico e procariotico, sviluppando nuove tecniche biologiche, chimiche e analitiche idonee al raggiungimento degli obiettivi proposti.

Le tematiche di ricerca più importanti possono essere così riassunte:

- sintesi e valutazione farmacologica di molecole analoghi della Tocainide, bloccanti dei canali del sodio a dipendenza di voltaggio
- sintesi di composti a struttura eterociclica ad attività antimicrobica e antitumorale.
- studi di formulazione farmaceutica di molecole di nuova sintesi con ciclodestrine e composti favorevoli al passaggio in cellula.
- identificazione e caratterizzazione di composti ad attività antiossidante in prodotti alimentari e loro derivati;
- valutazione dell'attività antiossidante degli estratti e determinazione dei polifenoli totali;
- valutazione della composizione vitaminica di matrici alimentari (ortaggi)

Le competenze di tipo chimico e analitico, riguardano la:

- caratterizzazione delle proprietà chimico-fisiche dei ligandi bioattivi di nuova sintesi e dei fitocomplessi condotta con l'ausilio di metodiche analitiche di *routine* e mediante l'utilizzo di tecniche di HPLC.

Laboratori 403/405 (Proff. F. Loiodice, P. Tortorella, dott. A. Laghezza)

- Effetti ipolipidemizzanti e anti-diabetici dei recettori nucleari PPARs: studio delle relazioni struttura-attività di nuovi ligandi ad azione agonista e/o antagonista.
- Progettazione e sintesi di nuovi inibitori di Metalloproteinasi di Matrice (MMP) a potenziale attività antitumorale.

Laboratori 403-405, 517A: (Proff. A. Carrieri, G. Fracchiolla, dott. G.G. Carbonara)

Progettazione, sintesi e caratterizzazione di nuove molecole ad attività biologica oltre che l'analisi e la caratterizzazione di miscele complesse e di composti di origine naturale. Inoltre, vengono indagate le proprietà chimico-fisiche e spettroscopiche dei nuovi derivati mediante calcoli quanto-meccanici.

Le principali tematiche di ricerca sono descritte di seguito:

- Progettazione, sintesi e caratterizzazione di nuovi ligandi dei recettori endonucleari (PPAR e FXR) per il trattamento delle patologie cardiovascolari e tumorali.
- *Progetto in collaborazione con il Dipartimento DIMO dell'Università degli studi di Bari*
- Progettazione, sintesi, caratterizzazione e studi SAR di nuovi derivati eterociclici ad attività antibatterica e antifungina. Caratterizzazione analitica di miscele complesse quali oli essenziali attraverso metodi cromatografici accoppiati alla spettrometria di massa e valutazione delle sinergie con antibiotici, per lo sviluppo di dispositivi per la sanitizzazione degli ambienti di lavoro attraverso tecniche di deposizione spray.
- *Progetto in collaborazione con i Dipartimenti di Fisica e di Chimica dell'Università degli studi di Bari*
- Progettazione *in-silico* di modelli farmacoforici e sintesi di nuovi ligandi modulatori dei canali ionici a dipendenza di voltaggio (CIC1-7, ClCKa/b, K-ATP dipendenti ecc.).
- *Progetto in collaborazione con la Sezione di Farmacologia del Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco dell'Università degli studi di Bari.*

Disegno razionale assistito dal computer (**CADD**) di farmaci attraverso un approccio combinato di **2D/3D-QSAR** e *docking*, e costruzione per omologia di recettori a strutture tridimensionali non nota tramite *homology building*, metodi di bioinformatica e dinamica molecolare. Il laboratorio si avvale di diverse workstation dedicate alla grafica molecolare e allo studio 3D di complessi farmaco-recettore, e di un cluster linux per il calcolo parallelo. I principali progetti attualmente in corso sono:

- Progettazione *in-silico* di derivati eterociclici quali agenti antibatterici e antifungini.
- Modellizzazione molecolare di recettori di membrana accoppiati a proteine-G e studi SAR di derivati imidazolinici come nuovi modulatori dell'attività dei recettori aminergici (adrenergico, dopaminergico, serotoninergico).

Progetto in collaborazione con la *Scuola di scienze del Farmaco e dei prodotti della salute* di **Camerino**

- Analisi 2D e 3D-QSAR di ligandi dei recettori nucleari (PPAR e FXR) per il trattamento di patologia cardiovascolari e tumorali.
Progetto in collaborazione con il *Dipartimento di Farmacia* di **Chieti**
- Sviluppo di algoritmi di *docking field-based* per lo studio dell'interazione proteina-proteina e per il *virtual screening* di banche dati di prodotti farmaceutici.
Progetto in collaborazione con l'*INRIA* di **Nancy** (Francia)

Laboratori 409/410 (Prof. V. Capriati, Dott. F.M. Perna, P. Vitale, L. Piemontese)

- Chimica dei composti organometallici: Preparazione di organolitio funzionalizzati enantio- e/o diastereomericamente arricchiti per sostituzione asimmetrica o risoluzione dinamica nel caso di sistemi configurazionalmente labili nelle condizioni di utilizzo. Preparazione e studio della reattività di nuove basi bimetalliche miste, maggiormente compatibili con vari gruppi funzionali, e loro applicazioni nella sintesi organica.
- Sintesi asimmetrica e funzionalizzazione/elaborazione di piccoli sistemi eterociclici saturi (per esempio, ossetani, tetraidrofurani, tetraidropirani) mediante reazioni di deprotonazione regio- e stereocontrollate di più semplici precursori ai fini dell'ottenimento di molecole organiche stereodefinitive più densamente sostituite di potenziale utilizzazione in vari settori di interesse quali quello farmaceutico, agro-alimentare e nel settore della chimica fine dei prodotti ad alto valore aggiunto.
- Sviluppo di nuovi processi ecosostenibili utilizzando solventi organici non convenzionali biodegradabili, non tossici e a basso impatto ambientale, ricavabili da biomasse o ottenuti a partire da metaboliti primari (per esempio, carboidrati, vitamine, amminoacidi, etc.).
- Catalisi enzimatica e biotrasformazioni applicate alla sintesi stereoselettiva di prodotti, intermedi e "target" di interesse sintetico-preparativo e farmaceutico:
 - a) Sintesi stereoselettiva di composti organici otticamente attivi mediante processi di *green-chemistry* bio-assistiti o chemo-enzimatici (biocatalisi con enzimi, lieviti, fermentazioni);
 - b) Studio di metodologie innovative di sintesi asimmetrica mediante biocatalisi per la preparazione di prodotti enantiomericamente puri;
 - c) Ottimizzazione di processi bio-catalizzati e di fermentazioni per la sintesi di composti organici ad elevato valore merceologico e/o farmacologicamente attivi.

Laboratorio 411 (Prof. R. Luisi, dott. L. Degennaro)

- Sviluppo di Processi di Sintesi Stereocontrollata mediante Intermedi Organometallici e Catalisi Organica. Vengono sviluppate nuove metodologie di sintesi asimmetrica attraverso:
 - l'uso di reagenti organometallici (es. organolitio) derivanti da sistemi ciclici (es. ciclopropani) o eterociclici (es. aziridine, azetidina, tietani, ossazoline, ossazetidina, morfoline, piperazine);
 - l'uso di catalizzatori organici (es. derivati della prolina, piccoli peptidi, tiouree).
- Studi strutturali, orientati allo sviluppo/ottimizzazione di processo e alla comprensione dei meccanismi di reazione, mediante moderne tecniche di indagine NMR, FT-IR, MS.
- Uso di dispositivi microfluidici per lo sviluppo di processi di sintesi eco-sostenibili.
- Studi di NMR dinamico orientati al controllo della chiralità molecolare e allo sviluppo di "switch molecolari" ed enzimi artificiali.

Laboratorio 412 (Prof.ssa P. Avato, dott. M. P. Argentieri)

- Studio fitochimico di piante officinali, medicinali ed alimentari
- Identificazione e caratterizzazione strutturale di metaboliti secondari da matrici vegetali
- Studio dell'attività biologica di classi di metaboliti secondari da fonti vegetali

Laboratorio 420 (Prof. G. Lentini, dott. A. Carocci, M. Cavalluzzi)

- Studio delle relazioni struttura-attività in modelli semplificati della melatonina e valutazione dell'attività antiossidante.

- Sintesi di analoghi e derivati della mexiletina quali potenziali agenti cardioprotettivi ad attività duale: antiaritmica e antiossidante.
- Studio di composti arilossimetil pirrolidinici quali agenti in grado di revertire la resistenza multipla ai farmaci.
- Eteroarilmetil ammine come analoghi rigidi della mexiletina nella ricerca di agenti per la cura di malattie rare legate a mutazioni dei canali ionici.
- Modelli semplificati di un potente alcaloide ad azione nicotinicica quali possibili farmaci per il trattamento dei disturbi cognitivi, del dolore e del tabagismo.
- Peptidi di origine naturale quali agenti antibatterici (presso ISPA – CNR; via Amendola).
- Sfere di alginato caricate con enzimi quali agenti di biotrasformazioni (presso ISPA – CNR; via Amendola).

Laboratorio 421 (Prof. C. Franchini, dott. A. Catalano)

Studio delle interazioni tra molecole originali e importanti target biologici di tipo eucariotico e procariotico, sviluppando nuove tecniche biologiche, chimiche e analitiche idonee al raggiungimento degli obiettivi proposti.

Le tematiche di ricerca più importanti possono essere così riassunte:

- sintesi e valutazione farmacologica di nuove molecole bloccanti dei canali del sodio voltaggio dipendenti, quali potenziali farmaci per la cura di patologie muscolo scheletriche o del dolore neuropatico;
- sintesi di composti a struttura benzotiazolica e valutazione microbiologica della loro attività antimicrobica, condotta su ceppi internazionali, isolati clinici e biofilm utili nell'identificazione dei meccanismi di insorgenza della "multidrug resistance" batterica legata a mutazioni genetiche delle pompe di efflusso batteriche;
- identificazione e caratterizzazione di composti ad attività antiossidante in prodotti alimentari e loro derivati;
- isolamento e recupero di principi attivi di farmaci, da formulazioni farmaceutiche destinate allo smaltimento;
- valutazione dell'impatto ambientale di metaboliti di farmaci.
- Le competenze di tipo chimico e analitico, riguardano la:
 - sintesi chimica enantioselettiva di "small molecules" innovative, potenzialmente attive nel campo delle patologie cardiovascolari, muscolari e metaboliche;
 - caratterizzazione delle proprietà chimico-fisiche dei ligandi bioattivi di nuova sintesi condotta con l'ausilio di metodiche analitiche di *routine* e mediante l'utilizzo di tecniche di HPLC chirale.

Laboratorio 448 (Prof. A. Scilimati, Dott. M. G. Perrone)

Sviluppo di inibitori della cicloossigenasi (COX-1 e COX-2)

- per il trattamento e prevenzione dell'aterosclerosi, quale alternativa all'aspirina (in circa il 70% dei pazienti trattati la cardio-aspirina è inefficace, anche a causa del fenomeno noto come "aspirina-resistenza)
- controllo della neuro-infiammazione: studi "in vitro" e "in vivo"
- teranostica del cancro ovarico
- trasformazione degli stessi inibitori in composti utili nella diagnostica PET-CT.

Laboratorio 449 (Proff. M. Leopoldo, E. Lacivita)

- Identificazione di modulatori della plasticità sinaptica. La plasticità sinaptica è la capacità del sistema nervoso centrale di modificare l'intensità delle relazioni interneuronali (sinapsi), di instaurarne di nuove e di eliminarne alcune. Recenti studi hanno rivelato che agonisti del sottotipo recettoriale 5-HT7 della serotonina modulano la plasticità sinaptica, di concerto con altri recettori della serotonina (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT6). Questi agonisti sono studiati in modelli animali di malattie del neurosviluppo (sindrome

del cromosoma X-Fragile, sindrome di Rett) e malattie neurodegenerative (morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson) che sono caratterizzate da deficit della memoria e dell'apprendimento.

- Identificazione di molecole per sopprimere la neuroinfiammazione. I processi neuroinfiammatori rivestono un ruolo rilevante nelle malattie neurodegenerative. Il recettore del formil peptide FPR2 è un target biologico innovativo per il controllo della neuroinfiammazione: si ritiene che l'attivazione di FPR2 nel sistema nervoso centrale favorisca la risoluzione della neuroinfiammazione, esercitando così un effetto neuroprotettivo.
- Identificazione di molecular probes per l'imaging molecolare di tessuti tumorali tramite positron emission tomography (PET). I recettori della della bombesina BB2 sono sovraespressi nel tumore prostatico, della mammella e dell'ovaio e pertanto rappresentano un target molto studiato per la diagnosi precoce tramite PET.

Laboratorio 450 (Prof. F. Berardi, dott. C. Abate, M. Niso)

- Studio di recettori σ , ampiamente distribuiti sia nel SNC, sia in tessuti e organi periferici e sovraespressi in molti tessuti tumorali umani ed animali. Ligandi specifici dei recettori σ , a seconda della selettività per il sottotipo σ_1 o σ_2 e in base all'attività agonista o antagonista, possono trovare applicazione come agenti antitumorali, antidepressivi, per la disassuefazione da sostanze d'abuso o come strumenti diagnostici.
- Sintesi di ligandi affini e selettivi per tali recettori e della progettazione di composti utili per l'imaging diagnostico, con tecniche di PET e SPECT. Una alternativa all'uso di radioligandi potrebbero essere i ligandi fluorescenti, che usati negli studi di binding ridurrebbero l'impatto ambientale con benefici in campo ambientale e economico. Composti fluorescenti in grado di legare con alta affinità e selettività i recettori sigma possono essere importanti tools diagnostici per gli studi di determinate patologie tumorali.

Laboratorio 451 (Proff. N. Colabufo, R. Perrone, dott. M. Contino)

La P-glicoproteina è un biomarker per la diagnosi precoce dell'Alzheimer che può essere monitorato sia mediante ligandi fluorescenti per lo studio in vitro che con l'impiego di ^{11}C - e ^{18}F -radiotraccianti PET. Il *drug design* mira alla individuazione dei determinanti molecolari responsabili dell'attività intrinseca (substrati, inibitori e modulatori della P-glicoproteina). Lo studio inoltre si estende alla caratterizzazione del profilo farmacocinetico dei ligandi candidati come marcatori per lo studio in vitro ed in vivo della P-glicoproteina.

Laboratorio 509 - Microbiologia (Dott. A. Rosato)

- Valutazione dell'attività antibatterica e antifungina sia nei confronti di batteri e funghi unicellulari in forma planctonica che cellule sessili con particolare attenzione ai complessi microbici misti con caratteristiche di biofilm.
- Valutazione dell'attività sinergica degli olii essenziali in associazione con altre sostanze di origine vegetale o sintetica.
- Valutazione dell'attività antimicrobica degli olii essenziali in associazione con antibiotici di largo impiego terapeutico.
- Controllo di citotossicità delle sostanze risultate attive in sinergia, dalla sperimentazione microbiologica, mediante test ed esperimenti su opportune linee cellulari
- Screening mirato sugli oli essenziali valutati in modo da stabilire l'eventuale esistenza di un profilo chimico che si relazioni con la maggiore o minore efficacia antimicrobica.
- Valutazione di attività antimicrobica di estratti naturali.

Laboratorio E/1 (Prof. M. Coluccia, dott. A. Pannunzio)

Si ritiene generalmente che in un prossimo futuro la genomica e la proteomica rivoluzioneranno la scoperta e lo sviluppo dei farmaci antitumorali. In tale direzione, è necessario utilizzare modelli sperimentali clinicamente rilevanti, e associare i risultati ottenuti con tecnologie "omiche" a quelli ottenuti con più tradizionali indagini

di meccanismo. Così condotto, il lavoro consente di identificare le correlazioni fra caratteristiche strutturali di farmaci antitumorali e i geni e prodotti genici che guidano la risposta delle cellule tumorali.

L'attività sperimentale è suddivisa in tre settori interconnessi:

1. *Tumor targeting* di farmaci antitumorali su base genomica e proteomica.
2. Interazioni molecolari
3. Screening meccanicistico di candidati nuovi farmaci

Le indagini relative al *tumor targeting* sono effettuate in modelli clinicamente rilevanti sulla base delle conoscenze attuali sui cambiamenti genomici che guidano in modo interconnesso la proliferazione, l'invasione e la metastatizzazione delle cellule tumorali. Le interazioni molecolari fra candidati farmaci e bersagli biologici sono analizzate integrando i risultati derivanti dall'approccio "omico" con le attuali conoscenze di meccanismo. Infine, lo screening di attività di nuovi composti viene effettuato in vitro e in vivo, utilizzando linee cellulari tumorali rappresentative dei principali tumori umani.

Il Direttore

(Prof. Roberto Perrone)