

24/05/2021

Curriculum vitae et studiorum

Prof. Francesco Ortuso

Formazione

nel 1998 inizia a frequentare il laboratorio di Chimica Farmaceutica Computazionale presso il Dipartimento di Scienze Farmacobiologiche dell'Università “*Magna Græcia*” di Catanzaro ed il 22/07/1999 consegue la laurea in Farmacia con votazione di 110/110 e lode, discutendo una tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica dal titolo “*Studio computazionale su molecole ad alta affinità per l’acetilcolinesterasi*”.

Nel periodo Giugno-Settembre 2000 frequenta, a Columbus, Ohio (USA), il laboratorio del Prof. Robert S. Coleman presso il Dipartimento di Chimica della Ohio-State University studiando, mediante tecniche di chimica computazionale, le interazioni tra azinomicine, molecole di origine naturale dotate di attività citotossica, ed acidi nucleici in conformazione duplex.

Nel periodo Agosto-Settembre del 2003 frequenta il laboratorio del Prof. Thierry Langer presso la Facoltà di Farmacia dell’Università di Innsbruck, studiando nuovi approcci computazionali per lo screening virtuale di librerie molecolari ad alta diversità e definendo una metodologia innovativa per il disegno, basato sull’analisi dei campi d’interazione molecolare, di modelli farmacoforici 3D.

Il 20/01/2005 consegue il Diploma di Dottore di Ricerca in Scienze Farmaceutiche discutendo una tesi dal titolo: “*Sviluppo ed applicazioni di metodologie chimico-computazionali per lo studio dei farmaci*”.

Nel 2005 è risultato vincitore di una borsa di studio annuale regionale dell’Associazione Italiana Ricerca Cancro (A.I.R.C.) per lo studio del meccanismo d’azione delle azinomicine (agenti alchilanti) e per la progettazione di analoghi a struttura chimica semplificata.

In data 01/10/2005 è risultato vincitore di un Assegno di Ricerca, di durata biennale,

istituito presso il Dipartimento di Scienze Farmacobiologiche dell'Università "Magna Græcia" di Catanzaro, dal titolo: "*Sviluppo di nuovi algoritmi di modellistica molecolare. Applicazione nello studio del riconoscimento molecolare di azinomicine ed acidi nucleici e nella progettazione e sintesi di farmaci interagenti con l'acetilcolinesterasi*".

In data 11/05/2006 ha conseguito il Diploma di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera con la votazione di 70/70 e lode, discutendo una tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica dal titolo: "*Meccanismo d'azione delle azinomicine e di loro analoghi noti*".

Dal mese di Aprile 2008 al Dicembre 2015, è Ricercatore Universitario a Tempo Indeterminato, del settore scientifico- disciplinare CHIM/08, Chimica Farmaceutica, dapprima presso la Facoltà di Farmacia, ora Dipartimento di Scienze della Salute, dell'Università "Magna Græcia" di Catanzaro.

Dal 29 Dicembre 2015 al 16 Marzo 2021, è stato Professore Associato di Chimica Farmaceutica presso il Dipartimento di Scienze della Salute, dell'Università "Magna Græcia" di Catanzaro.

Dal 16 Marzo 2021 è Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica presso il Dipartimento di Scienze della Salute, dell'Università "Magna Græcia" di Catanzaro.

Attività didattica, di didattica integrativa e di servizio agli studenti

Negli anni accademici 2002/2003-2006/2007 è stato cultore della materia per discipline del settore scientifico-disciplinare CHIM/08, Chimica Farmaceutica, presso la Facoltà di Farmacia dell'Università "Magna Græcia" di Catanzaro.

Dall'anno accademico 2006/2007, a tutt'oggi, è docente dell'insegnamento di "Analisi dei medicinali II" (settore scientifico- disciplinare CHIM/08, Chimica Farmaceutica, 9 CFU) del Corso di Laurea in Farmacia, dell'Università "Magna Græcia" di Catanzaro.

Dall'anno accademico 2013/2014, fino al 2015/2016, è stato anche docente dell'insegnamento di "Chimica Farmaceutica e Tossicologica II" (settore scientifico-disciplinare CHIM/08, Chimica Farmaceutica, 11 CFU) del Corso di Laurea in Farmacia, dell'Università "Magna Græcia" di Catanzaro.

Negli anni accademici 2007/2008-2012/2013 è stato componente del Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in Scienze Farmaceutiche dell'Università “*Magna Græcia*” di Catanzaro.

Dall'anno accademico 2013/2014 ad oggi è componente del Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in Scienze della Vita, curriculum farmaceutico, dell'Università “*Magna Græcia*” di Catanzaro.

A partire dall'anno accademico 2007/2008, è stato relatore di oltre 30 Tesi di Laurea in Farmacia e di quattro Tesi di Dottorato, su tematiche inerenti il SSD CHIM/08.

Attualmente, presso l'Ateneo di Catanzaro, è *tutor* designato di una Dottoranda di Ricerca in Scienze della Vita.

Attività di ricerca scientifica

Gli interessi scientifici riguardano la ricerca di nuovi algoritmi computazionali per lo studio delle interazioni intermolecolari del tipo farmaco-recettore e la progettazione/identificazione di potenziali farmaci ad azione antitumorale, antivirale, anti-Alzheimer, anti- Parkinson, antidepressiva o antinfiammatoria.

È coautore di 135 pubblicazioni *in extenso* su riviste scientifiche internazionali, di 5 capitoli su libri internazionali afferenti all'area chimico-farmaceutica e di oltre 350 tra comunicazioni e poster a convegni nazionali ed internazionali su tematiche della Chimica Farmaceutica.

È reviewer di prestigiose riviste scientifiche internazionali quali *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *Chemistry*, *Chemistry and Medicinal Chemistry*, *Drug Discovery Today*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, *PLOS-One*, *Journal of Medicinal Chemistry*.

Nel 2017 e nel 2018, in qualità di reviewer editor, è entrato a far parte dell'Editorial Board, rispettivamente, delle riviste scientifiche internazionali *Frontiers in Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* e *Frontiers in Experimental Pharmacology and Drug Design*.

Nel 2019 è stato co-Guest Editor dello special issue di *European Journal of Medicinal Chemistry* dal titolo “Multi-Target Drug Discovery: an opportunity for novel and

repurposed bioactive compounds”.

Attività gestionale

Nel triennio 2011-2014 è componente nel Senato Accademico UMG e, nel medesimo Ateneo, ricopre, dal 2012 al 2016, il ruolo di componente del Presidio di Qualità. Nel triennio 2017-2020 è componente della Giunta del Dipartimento di Scienze della Salute (UMG) e, in rappresentanza di tale Giunta, membro del Consiglio della Scuola di Farmacia e Nutraceutica (UMG) dove ha svolto le funzioni di segretario. Il 21 settembre 2017 è nominato dal Rettore dell’UMG, coordinatore del Presidio della Qualità dell’Ateneo.

Nel 2018 è stato tra i fondatori dello spin-off universitario Net4Science, di cui è Presidente del Consiglio d’Amministrazione.

Finanziamenti

È stato componente di unità di ricerca nei seguenti progetti finanziati sulla base di bandi competitivi e valutazione *peer-reviewed*:

- PRIN 2009 (cod. 2009MFRKZ8 – durata 24 mesi): Progettazione razionale e sintesi di ligandi in grado di riconoscere acidi nucleici in conformazione a quadrupla elica;
- PRIN 2007 (cod. 2007JERJPC – durata 24 mesi): Progettazione, sintesi e valutazione biologica di nuovi inibitori delle cicloossigenasi;
- FIRB-IDEAS 2009 (cod. RBID082ATK – durata 60 mesi): Nuovi farmaci per la terapia anticancro mirata.
- MIUR-FABR 2017: Fondo per le attività base di ricerca

Dati bibliometrici presenti su Scopus (al 19/01/2021)

Pubblicazioni totali: 135

Citazioni totali: 3857

H-Index: 35

Temi di ricerca affrontati

Sviluppo di nuovi algoritmi computazionali applicabili a studi farmacodinamici ed alla progettazione razionale, all'identificazione ed all'ottimizzazione di nuovi farmaci

Lo “sviluppo” di approcci non convenzionali, o l'estensione di metodologie note a sistemi nuovi e poco conosciuti, ha rappresentato, e tuttora rappresenta, uno dei temi principali dell'attività scientifica. In particolare, lo studio di molecole, quali azinomicine e derivati nucleosidici modificati, interagenti con il DNA, ha richiesto la definizione di nuovi parametri non presenti nei convenzionali campi di forze per l'investigazione, mediante meccanica molecolare, dei fenomeni di ricognizione ed alchilazione. Allo stesso modo, l'analisi dei risultati ha fornito lo spunto per la definizione di descrittori molecolari, quali la probabilità di *cross-link* degli agenti *bis*-alchilanti il DNA e l'A.S.A.S.A. (Average Solvent Accessible Surface Area) in grado di fornire un utile strumento, correlabile con i dati sperimentali, per la valutazione quantitativa dell'attività farmacodinamica. Nell'ambito dello sviluppo di nuove metodologie è stato definito l'innovativo approccio GBPM (Grid Based Pharmacophore Model) per la definizione di modelli farmacoforici a partire da complessi tridimensionali caratterizzati mediante mappe di interazione molecolare. GBPM ha avuto ampio consenso nella comunità scientifica internazionale e trova la sua applicazione nello *screening* virtuale di librerie molecolari, consentendo l'identificazione di nuovi *lead compound* e/o mettendo in evidenza nuove potenziali attività biologiche per composti noti. È attualmente in corso una collaborazione con la Molecular Discovery Ltd finalizzata alla valutazione ed all'implementazione di nuovi algoritmi nel programma di calcolo FLAP. In particolare, si sta analizzando il contributo che il solvente può esercitare nelle interazioni farmaco-recettore ed i possibili metodi computazionali in grado di considerare il fenomeno dello spiazzamento da parte del ligando.

Studi sul meccanismo d'azione e sulla progettazione razionale farmaci a potenziale attività antitumorale e/o antivirale

Nell'ambito dei composti ad azione antitumorale e/o antivirale sono state studiate molecole, quali le azinomicine ed i loro derivati, il cui meccanismo d'azione prevede la

formazione di legami covalenti con il DNA. In particolare, è stato documentato il meccanismo di ricognizione, la cinetica della formazione dei legami covalenti e la diversa affinità nei confronti delle possibili combinazioni di sequenze di DNA duplex 5'-purina-pirimidina-purina-3'. Inoltre, sono stati valutati derivati fluorenici, fluorenonici e nucleosidici, che interagiscono da intercalanti o per incorporazione fraudolenta. Nell'ambito dei composti naturali ad azione citotossica, sono state studiate le proprietà conformazionali delle dolastatine 10, 11, 12 e 15, note per la loro azione a livello della tubulina.

Ulteriori ricerche sono state svolte su sostanze in grado di alterare la formazione dei microtubuli durante la mitosi, ed in particolare su molecole a struttura tassanica di origine naturale e sintetica. Partendo dall'osservazione secondo la quale l'aumento del metabolismo degli agenti antitumorali è sovente alla base di resistenza nei confronti della terapia anticancro e che tale metabolismo spesso prevede la coniugazione con glutatione, sono stati progettati, sintetizzati e saggiati *in vitro* alcuni inibitori dell'enzima glutatione-S-transferasi che catalizza il processo coniugativo. Di recente è stato avviato lo studio dei fenomeni di equilibrio che regolano la stabilità della conformazione G-quadruplex del DNA, assunta durante il processo di divisione cellulare, proponendo nuovi ligandi in grado di interagire con questa particolare forma dell'acido nucleico svolgendo un'azione antiproliferativa.

Numerosi studi sono stati condotti su antivirali, a struttura varia, la cui farmacodinamica prevede il riconoscimento della trascrittasi inversa o la RNA polimerasi del virus HIV. Sono stati investigati, inoltre, composti citotossici di natura peptidica in grado di interagire con la fosfatasi PTPRJ o in grado di mimare la proteina Fhit con effetti positivi sulla resistenza ai farmaci antitumorali.

Studi sul meccanismo d'azione e sulla progettazione razionale di farmaci a potenziale attività anti-Alzheimer

Sono stati studiati composti ad azione colinomimetica indiretta in qualità di inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi. In particolare, sono state investigate la ricognizione

molecolare e l'affinità nei confronti delle colinesterasi di molecole a struttura pirrolo-chinolinica ed arilpiperazinica. Sempre allo scopo di potenziare il tono colinergico a livello del sistema nervoso centrale, sono stati studiati esteri lipofili della colina. È stata, inoltre, investigata la ricognizione molecolare nei confronti delle colinesterasi del paraquat e di suoi analoghi strutturali noti per l'elevata tossicità neuronale che in parte potrebbe essere spiegata, appunto, attraverso l'interazione con i suddetti enzimi.

Tra gli inibitori dell'AChE sono stati evidenziati composti selettivi rispetto alle pseudocolinesterasi plasmatiche e capaci di interagire favorevolmente anche al livello dei recettori della serotonina 5HT₃.

Studi sul meccanismo d'azione e sulla progettazione razionale di farmaci a potenziale attività anti-Parkinson e/o antidepressiva

Il ruolo svolto dalle monoamminossidasi (MAO-A e MAO-B) nel metabolismo delle ammine biogene adrenalina, noradrenalina e dopamina rende tali enzimi interessanti bersagli per la terapia antidepressiva ed anti-Parkinson. Diversi studi, tesi a chiarire i meccanismi d'azione a livello molecolare, sono stati condotti su composti in grado di manifestare un'elevata azione inibente (IC₅₀ nell'ordine del nanomolare), associata a selettività d'azione nei confronti della MAO-A e della MAO-B. In particolare, sono stati studiati derivati sintetici a struttura cromonica, cumarinica, pirazolica e pirazolidinica e benzil-tiazolica.

Sono state, inoltre, investigate le interazioni tra la quercetina, molecola di origine naturale contenuta nell'*Hypericum hircinum*, e le monoamminossidasi, rivelando una buona affinità del principio attivo nei confronti di tale bersaglio biologico e contribuendo a razionalizzare le proprietà antidepressive attribuite alla pianta.

Studi sul meccanismo d'azione e sulla progettazione razionale di farmaci ad azione inibente sulle cicloossigenasi

La ricerca nell'ambito dei composti, con struttura non steroidea, dotati di azione

antinfiammatoria è oggi fervente e rivolta all'identificazione di nuove molecole in grado di svolgere la propria azione terapeutica in modo mirato e soprattutto diminuendo gli effetti secondari specie a carico dell'apparato gastrointestinale. La realizzazione di tale ambizioso obiettivo mira alla definizione di molecole in grado di inibire preferenzialmente l'isoforma inducibile (COX-2) della cicloossigenasi coinvolta nei processi infiammatori, limitando, ma non annullando, gli effetti sulla forma costitutiva (COX-1) coinvolta anche nella regolazione della secrezione e del tempo di svuotamento gastrico. In quest'ambito, sono stati condotti studi a carico di diversi composti a struttura tiazolidinica/tiazolidinonica che hanno dimostrato un'elevata azione inibente associata ad una buona selettività nei confronti della COX-2. Ulteriori studi hanno riguardato l'azione antiinfiammatoria di composti di origine naturale, quali l'oleuropeina e l'idrossitirosolo derivate dalla pianta dell'ulivo.

Altre linee di ricerca

Allo scopo di validare l'innovativo algoritmo di *docking* MOLINE, sviluppato dal gruppo di ricerca del Prof. Francesco Gasparrini dell'Università "La Sapienza" di Roma in collaborazione con il gruppo di ricerca del Prof. Stefano Alcaro presso l'Università "Magna Graecia" di Catanzaro, è stata studiata la capacità di complessazione delle ciclodestrine nei confronti di farmaci quali paclitaxel ed analoghi del tassolo, ad azione antitumorale, e di altri composti di interesse farmaceutico. È stato analizzato il cambiamento, a seguito di miristoilazione, delle proprietà conformazionali della proteina NADH- citocromo b(5) reduttasi e sono stati avviati studi di relazione struttura/attività (SAR) rivolti a ligandi selettivi per i recettori oppioidi σ_1 . È stato, infine, investigato il meccanismo di catalisi della lipasi di *Candida rugosa* utilizzata in reazioni di acetilazione stereoselettiva.