

Relazione della Dott.ssa ANNA CARBONE sul progetto di ricerca svolto durante il congedo per motivi di studio e di ricerca dal 04-09-2017 al 03-09-2018

presso l'unità di ricerca D3-PharmaChemistry Line dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), Genova

Ricerca di modulatori dell'attività del recettore delle Bone Morphogenetic Proteins.

L'attività di ricerca della Dott.ssa Anna Carbone, durante l'anno sabbatico, si è svolta presso i laboratori della D3-PharmaChemistry Line (D3-P) di IIT, sotto la supervisione del Dott. Tiziano Bandiera, nell'ambito del progetto volto alla identificazione di modulatori del recettore di tipo 1 delle bone morphogenetic proteins (BMP). In particolare, la linea di ricerca della Dott.ssa Carbone si è indirizzata verso l'identificazione di nuove piccole molecole attivatrici del segnale delle BMP.

Le proteine BMP appartengono alla superfamiglia dei fattori di crescita e differenziazione noti come "transforming growth factors beta (TGFs-beta)". Tali proteine, traducendo i loro segnali attraverso recettori serina-treonina chinasi di tipo I e II, controllano la crescita, la differenziazione e l'apoptosi delle cellule ed inoltre hanno un ruolo centrale nelle fasi dello sviluppo embrionale e quindi nella morfogenesi tissutale [1]. Poiché è noto che una disregolazione del segnale delle BMP è legata all'insorgenza di diverse malattie, l'utilizzo di inibitori od attivatori del loro segnale potrebbe essere di grande utilità e beneficio per il trattamento terapeutico di diverse condizioni patologiche.

L'attuale utilizzo di BMP ricombinanti nel trattamento di disordini renali e malattie ossee presenta una serie di svantaggi: sono composti proteici strutturalmente e morfologicamente molto ingombranti e di conseguenza difficilmente permeabili attraverso la barriera ematoencefalica (BEE); il loro uso clinico richiede delle dosi elevate che sono causa della comparsa di severi effetti collaterali, infine la loro produzione è molto costosa [2]. La possibilità di impiegare piccole molecole attivatrici del segnale delle BMP sarebbe una valida alternativa economica, sarebbero più accessibili attraverso la BEE e avrebbero potenziali effetti positivi anche in termini di efficacia/potenza a dosi più basse, riducendo così la comparsa di possibili effetti collaterali. Nonostante questi aspetti positivi, ad oggi, ci sono disponibili solo pochi dati in letteratura su attivatori delle BMP che potrebbero trovare un futuro utilizzo nel trattamento di importanti patologie come il medulloblastoma di tipo SHH, [3,4], l'osteoporosi [5,6] e diverse fibrosi d'organo [7].

Nell'ambito di una collaborazione tra la linea di ricerca D3-PharmaChemistry dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) e il laboratorio U.O.C. Genetica Medica dell'Istituto Giannina Gaslini (IGG) di Genova, è stato precedentemente condotto un high throughput screening (HTS) di una libreria di composti di IIT (ca 11.000) utilizzando un saggio messo a punto nei laboratori IGG [8]. Tale screening ha portato alla identificazione di composti (hits) in grado sia di inibire che di attivare il segnale delle BMP. Inoltre test in saggi secondari hanno portato alla identificazione di hits "confermati" con attività biologiche e proprietà chimico-fisiche ideali per cominciare uno studio più approfondito. In particolare per quanto riguarda gli attivatori, sono stati identificati quattro hits appartenenti a chemotipi diversi tra i quali, per ragioni di fattibilità

chimica, attività biologica e spazio brevettuale, uno è stato scelto come punto di partenza per la sintesi di analoghi più attivi. Questa attività di disegno e sintesi di nuovi analoghi dell'hit è stata condotta, durante il periodo di congedo, dalla Dott.ssa Carbone. In particolare, la Dott.ssa Carbone si è inizialmente occupata della resintesi dell'hit selezionato in maniera da confermarne la struttura chimica. Successivamente l'attenzione si è focalizzata sulla sintesi di analoghi dell'hit di riferimento ottenendo un set di circa di 110 composti. I composti sintetizzati sono stati sagggiati presso il laboratorio U.O.C. Genetica Medica dell'Istituto Giannina Gaslini (IGG) di Genova, sfruttando i saggi precedentemente messi a punto. Molti dei composti sagggiati, di cui è stata indagata anche la tossicità cellulare presso il laboratorio D3-P di IIT, si sono rivelati promettenti attivatori del segnale delle BMP e potranno essere utilizzati come punti di partenza per l'ottenimento di nuovi analoghi strutturali. Ulteriori studi biologici sui derivati risultati più interessanti sono attualmente in corso.

References

- 1) T. Katagiri and T. Watabe. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016, 8 (6). pii: a021899.
- 2) O.N. Gottfried, A.T. Dailey. Neurosurgery 2008, 63: 380-391 discussion 391-382.
- 3) J.R. Gente, J. Min, D.M. Farmer, A. A. Shelat, J.A. Grenet, W. Lin, D. Finkelstein, K. Vrijens, T. Chen, R.K. Guy, W.K. Clements, M. F. Roussel. ACS Chem. Biol. 2017, 15(9), 2436-2447.
- 4) K. Vrijens, W. Lin, J. Cui, D. Farmer, J. Low, E. Pronier, F-Y. Zeng, A.A. Shelat, K. Guy, M R. Taylor, T. Chen, M.F. Roussel. PLOS one 2013, 8(3), e59045.
- 5) V.M. Balaramnavar, I.A. Khan, J.A. Siddiqui, M.P. Khan, B. Chakravarti, K. Sharan, G. Swarnkar, N. Rastogi, H H. Siddiqui, D.P. Mishra, N. Chattopadhyay, A.K. Saxena. 2012, 55, 8248-8259.
- 6) S-h. Beak, S-W. Choi, S-J. Park, S-H. Lee, H-S. Chun, S.H. Kim. PLOS one 2015, DOI:10.1371.
- 7) O. Leppäranta, J.M. Tikkanen, M.M. Besselov, K. Koli, M. Myllärniemi. Am J Respir Cell Mol Biol 2013, 48(4), 448-455.
- 8) S. Cappato, L. Tonachini, F. Giacomelli, M. Tirone, L.J. Galletta, M. Sormani, A. Giovenzana A. E. Spinelli, B. Canciani, S. Brunelli, R. Ravazzolo, R. Bocciardi. Dis Model Mech. 2016, 9(6), 685-696.

Genova, 07-09-2018

Firma

