



Alessandra Salerno

<http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.2.63>

Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna (Italy)

Affiliazione attuale: Centre for Targeted Protein Degradation, School of Life Sciences

University of Dundee (Scotland)

ASalerno001@dundee.ac.uk

NUOVE FRONTIERE DELLA CHIMICA FARMACEUTICA

L'attività di dottorato legata al 'Premio Tesi di Dottorato della Divisione di Chimica Farmaceutica 2024' conferitomi dalla Società Chimica Italiana, si è focalizzata sull'elaborazione di nuove strategie chimiche e sulla ricerca di nuovi chemotipi per il trattamento della leishmaniosi e non solo.

La scoperta di farmaci è da sempre una sfida complessa, ma oggi le possibilità chimiche sono più promettenti grazie allo sviluppo di nuove modalità, come terapie a RNA, coniugati farmaco-anticorpo e degradatori mirati di proteine. Questi approcci, che un tempo rappresentavano una novità teorica, sono ormai strumenti consolidati con dimostrato successo clinico [1]. In questo contesto, anche la sintesi di nuove entità chimiche con particolari caratteristiche strutturali, detti *chemotipi*, si è evoluta, ampliando le possibilità di esplorare lo spazio chimico e biologico. Entrambi gli approcci (nuove modalità chimiche e chemotipi) risultano ad oggi particolarmente cruciali per affrontare target biologici complessi e malattie trascurate come la leishmaniosi.

La leishmaniosi: una malattia negletta

La leishmaniosi è una malattia tropicale trascurata che causa migliaia di morti ogni anno, soprattutto nella sua forma viscerale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la forma più grave della malattia, la leishmaniosi viscerale, provoca ogni anno tra 20.000 e 40.000 morti [2]. La crescente diffusione della malattia, legata ai cambiamenti climatici e ai viaggi internazionali, ha reso urgente il trattamento in aree come l'Italia, dove è endemica soprattutto nelle regioni del centro-sud e nelle isole. La principale difficoltà terapeutica risiede nelle limitazioni delle terapie *front-line*, caratterizzate da gravi effetti collaterali, costi elevati, resistenza emergente e regimi di trattamento complessi. Questi fattori rendono necessaria una ricerca farmacologica più intensiva e mirata.

La scoperta di farmaci contro la leishmaniosi, tuttavia, è ostacolata da target biologici difficili da modulare e profili farmacocinetici subottimali. Sebbene molte molecole siano state identificate come candidati farmaci, nessuna è riuscita finora a progredire fino alla fase clinica. L'industria farmaceutica è disincentivata a investire in malattie neglette, a causa di un ritorno economico limitato. In questo contesto, l'accademia svolge un ruolo cruciale nel colmare il vuoto e sviluppare soluzioni terapeutiche innovative.

PROTACs: nuove strategie per affrontare vecchie sfide

Nell'ultimo decennio, a fronte dei limiti intrinseci dalle piccole molecole tradizionali nel raggiungere risultati terapeutici ottimali, sono emerse nuove modalità chimiche in grado di bersagliare target biologici complessi in modo innovativo. Tra queste, i degradatori mirati di proteine, conosciuti come PROTACs (*Proteolysis Targeting Chimeras*), rappresentano una delle più promettenti soluzioni [3]. Queste molecole bifunzionali degradano selettivamente target molecolari, utilizzando il sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) ed offrendo un'alternativa ai farmaci tradizionali che ne bloccano solo l'attività. I PROTACs sfruttano un meccanismo a tre componenti: il ligando per il target molecolare, il reclutatore di E3 ligasi e il linker chimico che li unisce. Questi agiscono legando contemporaneamente il target e la ligasi E3, creando un complesso ternario stabile che favorisce la poliubiquitinazione della proteina bersaglio, un processo che segnala la proteina per la sua degradazione da parte del

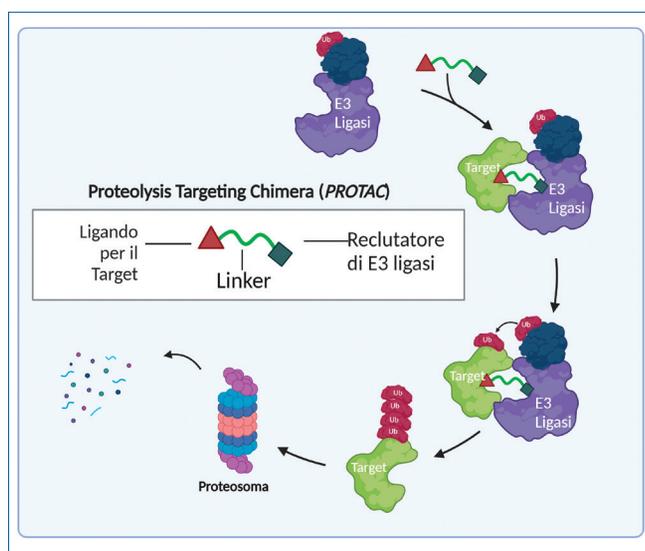


Fig. 1 - Meccanismo d'azione dei PROTACs: molecole bifunzionali legano simultaneamente un target e una ligasi E3, inducendo l'ubiquitinazione e la successiva degradazione della proteina attraverso il sistema proteosoma

proteosoma. Questo metodo consente l'eliminazione definitiva del target, riducendo sia il rischio di insorgenza di resistenze sia la necessità di trattamenti prolungati.

Nonostante i promettenti progressi ed esempi di PROTACs nelle fasi cliniche [3], ad oggi non esistono degradatori sviluppati per malattie parassitarie come la leishmaniosi, principalmente a causa delle scarse informazioni sul sistema ubiquitina-proteasoma nei parassiti [4] (Fig. 1).

Obiettivi della ricerca

Il principale obiettivo della mia attività di dottorato è stato sviluppare nuove molecole con attività biologica, sfruttando tre approcci chimici avanzati e integrando diverse modalità (Progetto 1) e chemotipi (Progetti 2 e 3) per affrontare le complesse sfide della malattia (Fig. 2). Svolto principalmente presso l'Università di Bologna sotto la supervisione della Prof.ssa Maria Laura Bolognesi, il progetto si inserisce all'interno del programma di ricerca MIUR-FISR2019_03796_PROLEISH in collaborazione con il CNR di Roma e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Progetto 1. Degradazione mirata delle proteine parassitarie

Una delle attività principali del progetto è stata lo sviluppo e la sintesi di degradatori mirati alla de-

gradazione di proteine parassitarie. In particolare, l'obiettivo è stato quello di sviluppare PROTACs per la degradazione di Tripanotione Reduttasi (TR), un enzima fondamentale per la sopravvivenza del parassita ma difficile da modulare con inibitori tradizionali. La sintesi di PROTACs per la degradazione TR rappresenta il primo tentativo di applicare questa tecnologia alle malattie parassitarie.

Progetto 2. Sviluppo di nuovi chemotipi come inibitori [5]

Parallelamente, l'attività di dottorato si è concentrata sulla scoperta di nuovi chemotipi, ottenuta mediante l'applicazione del *Fragment-Based Drug Design*, una strategia che ha facilitato l'identificazione di inibitori innovativi per la TR. Tra i composti identificati, alcuni hanno mostrato una promettente attività inibitoria dell'enzima e proprietà anti-leishmaniali, rappresentando un passo importante per lo sviluppo di farmaci innovativi.

Progetto 3. Introduzione del Ferrocene nei PROTAC [6]

Un'altra importante innovazione è stata l'introduzione del ferrocene, un composto organometallico, come chemotipo nei linker dei PROTACs (denominati FerroTACs). Questo progetto, realizzato durante lo scambio presso il CeTPD (**Centre for Targeted Protein Degradation**) dell'Università di Dundee in Scozia sotto la supervisione del Prof. Alessio Ciulli, ha introdotto il ferrocene come "rotula molecolare". Questo approccio consente cambiamenti conformazionali dinamici nei PROTACs, migliorandone la permeabilità cellulare, con un conseguente aumento della loro efficacia. I FerroTACs hanno dimostrato profili di degradazione robusti, superando o eguagliando i PROTACs di riferimento e rappresentando una promettente piattaforma per lo sviluppo di PROTAC di nuova generazione, aprendo nuove prospettive nel settore.

Un futuro promettente per le nuove modalità chimiche

Le innovazioni chimiche esplorate durante le attività di questo dottorato rappresentano un passo avanti fondamentale nel superare le difficoltà storiche della scoperta di farmaci per malattie trascurate come la leishmaniosi. L'approccio dei PROTACs, combinato con chimiche avanzate e nuovi

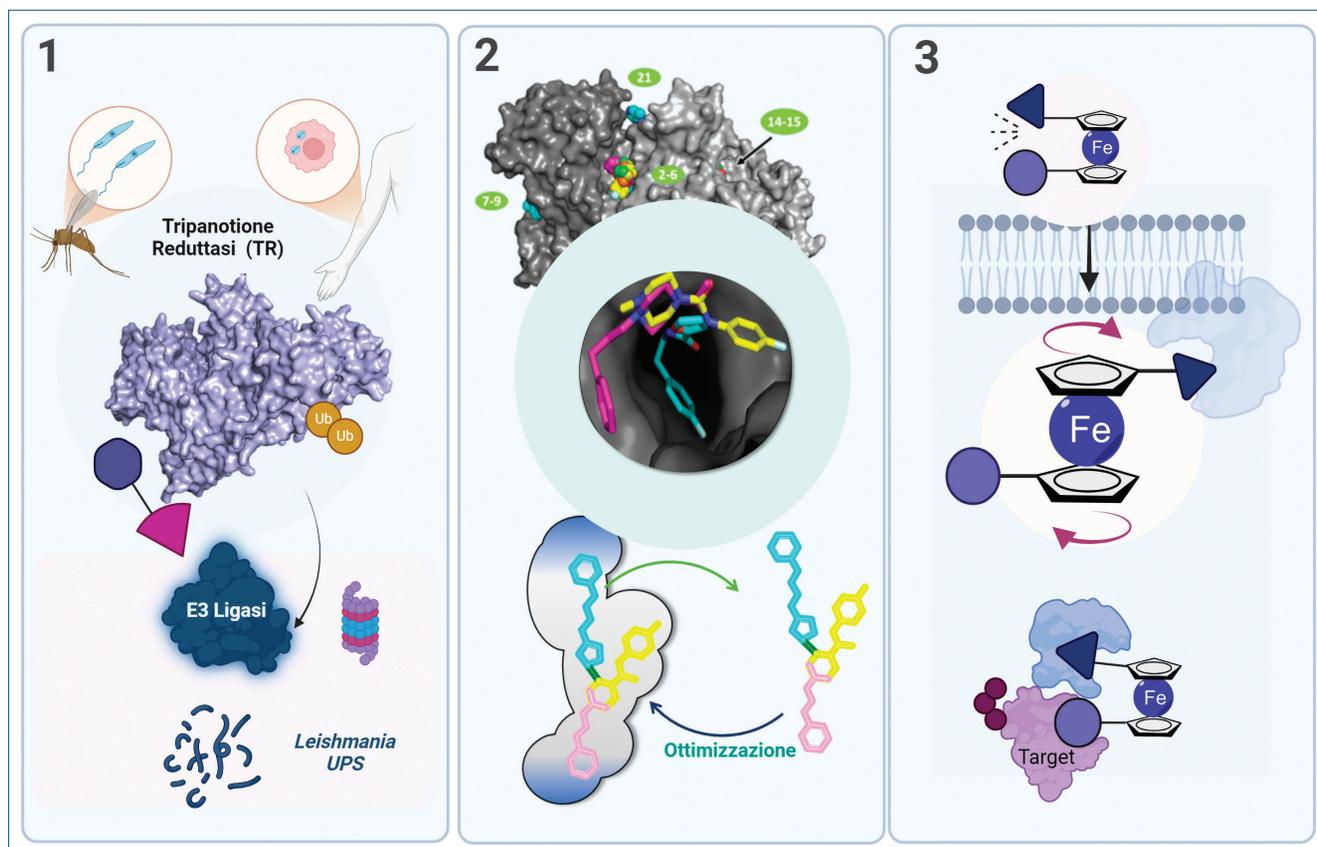


Fig. 2 - Tre progetti di dottorato complementari: 1. Sviluppo di PROTACs per il trattamento di malattie parassitarie; 2. Applicazione del *Fragment-based Drug Design* per scoprire nuovi chemotipi di inibitori della proteina Tripanotone Reduttasi; 3. Progettazione di FerroTACs utilizzando il ferrocene come chemotipo organometallico per lo sviluppo di PROTACs

chemotipi, apre nuove prospettive per il trattamento di malattie che fino ad ora sono rimaste prive di risposte adeguate. Nel complesso, questo studio contribuisce a definire una nuova frontiera nella ricerca farmaceutica, con applicazioni potenziali per malattie parassitarie e oltre.

Ringraziamenti

Desidero esprimere il mio sincero ringraziamento alla Divisione di Chimica Farmaceutica della SCI per il riconoscimento ricevuto. Sono grata anche ai miei colleghi e mentori per il supporto e la collaborazione, fondamentali per il successo del mio dottorato.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M.-J. Blanco, K.M. Gardinier, M.N. Namchuk, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2022, **13**(11), 1691.
- [2] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
- [3] M. Békés, D.R. Langley, C.M. Crews, *Nature*

Reviews Drug Discovery, 2022, **21**(3), 181.

- [4] R.M. Espinoza-Chávez, A. Salerno *et al.*, *ACS bio & med Chem Au*, 2022, **3**(1), 32.
- [5] C. Exertier, A. Salerno *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, **67**(1), 402.
- [6] A. Salerno, L. Wieske *et al.*, *ChemRxiv*, 2024, DOI: [10.26434/chemrxiv-2024-1lm1h](https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-1lm1h), this content is a preprint and has not been peer-reviewed (now accepted in *Journal of American Chemical Society*).

New Frontiers in Medicinal Chemistry

This research, through three complementary projects, aims to develop innovative chemical strategies and explore new chemotypes for treating leishmaniasis, a neglected tropical disease, and other diseases. By identifying promising strategies, the study seeks to advance therapeutic options for combating this parasitic infection.