

# Attualità

## REPOSITIONING NATURAL PRODUCTS IN DRUG DISCOVERY MEETING

*Giulio Rastelli\*, Luca Pinzi, Federica Pellati, Maria Cristina Gamberini*

*Dipartimento di Scienze della Vita*

*Università di Modena e Reggio Emilia*

[giulio.rastelli@unimore.it](mailto:giulio.rastelli@unimore.it)

*Resoconto del primo meeting scientifico tenutosi a Modena il 17 gennaio 2020, avente per tema lo sviluppo e l'applicazione di metodologie innovative per il "riposizionamento" di prodotti naturali, o più in generale di prodotti ispirati dalla natura, nella scoperta di nuovi farmaci.*



Lo scorso 17 gennaio si è tenuta, presso il padiglione MO51 del Dipartimento di Scienze della Vita (Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia), la prima edizione del “*Repositioning Natural Products in Drug Discovery*” (RNPDD) meeting. L’iniziativa è stata organizzata da un gruppo di ricercatori chimico-farmaceutici della sede di Modena, Giulio Rastelli, Federica Pellati, Luca Pinzi e Maria Cristina Gamberini (Fig. 1), con lo scopo di riunire un gruppo multidisciplinare di scienziati provenienti da tutta Italia ed interessati ad approfondire le potenzialità offerte dalle nuove tecnologie di “riposizionamento” di molecole di origine naturale o direttamente ispirate dalla natura. L’incontro si proponeva, inoltre, di fornire le basi per lo sviluppo di un network multidisciplinare di ricercatori operanti nei settori chimico-farmaceutico, biologico e medico focalizzati sui prodotti naturali.

All’incontro è anche associato un numero speciale della rivista scientifica internazionale *Molecules* ([www.mdpi.com/journal/molecules/special\\_issues/repositioning](http://www.mdpi.com/journal/molecules/special_issues/repositioning)), a cui gli interessati possono contribuire attraverso la sottomissione di un articolo o di una review.



*Fig. 1 - Il comitato organizzatore dell'evento. Da sinistra a destra: Giulio Rastelli, Maria Cristina Gamberini, Luca Pinzi e Federica Pellati*

Una giornata tutta dedicata al “riutilizzo” di molecole già note attraverso una delle strategie ad oggi di maggiore successo in ambito farmaceutico, per ridurre i fallimenti spesso associati allo sviluppo di nuovi farmaci. Infatti, sebbene siano investite notevoli risorse al fine di identificare nuovi principi attivi per uso terapeutico, l’approvazione di nuovi farmaci in terapia è caratterizzata da una notevole percentuale di insuccesso. L’identificazione di nuove indicazioni terapeutiche per farmaci già approvati, oppure candidati in fase di sperimentazione clinica o

molecole di cui siano già note via di sintesi e proprietà farmacocinetiche, può quindi rappresentare una valida alternativa per abbattere i tempi e i costi necessari per l'approvazione di nuovi farmaci. Tale approccio, che richiede l'identificazione di bersagli farmacologici differenti da quelli di origine [1] ha già dimostrato poter offrire molteplici vantaggi rispetto ad altri approcci più tradizionali [2-4]. In tale contesto, i prodotti naturali offrono nuove e interessantissime opportunità. Infatti, essi sono caratterizzati da un'elevata variabilità strutturale e da interessanti e molteplici attività biologiche. Pertanto, rappresentano una preziosa risorsa per lo sviluppo di nuovi farmaci. Tali composti rappresentano una risorsa inesauribile, sia in termini qualitativi che quantitativi e sono spesso accessibili ad un costo sostenibile. Inoltre, possono essere fonte di ispirazione per l'ottenimento di principi attivi semi-sintetici dal migliorato profilo terapeutico. Il meeting è stato, quindi, incentrato sul riposizionamento di molecole di origine naturale, come strategia innovativa finalizzata all'identificazione razionale e computazionale di nuovi bersagli farmacologici e di nuove applicazioni terapeutiche di composti bioattivi naturali, semisintetici, o, più in generale, ispirati dalla natura. Al meeting hanno partecipato illustri ricercatori provenienti da atenei nazionali e stranieri, enti di ricerca ed aziende operanti nel settore. La giornata ha visto l'intervento in qualità di oratori di eminenti scienziati il cui contributo ha un ruolo importante nella ricerca chimico-farmaceutica dei prodotti naturali, in Italia e all'estero.

L'evento ha avuto inizio con un caloroso ringraziamento a tutti i presenti da parte di Giulio Rastelli e Federica Pellati. Successivamente, Rastelli ha illustrato il programma della giornata, suddiviso in una *plenary lecture* di inizio ai lavori e tre sessioni caratterizzate da programmi scientifici multidisciplinari. Rastelli ha, inoltre, espresso un pensiero su come la ricerca attuale, con particolare riguardo a quella incentrata sui prodotti naturali e sul riposizionamento terapeutico dei farmaci, può giovare dello sviluppo di collaborazioni e networks multi-disciplinari, invitando calorosamente i presenti a dare un loro contributo in tal senso.

Al termine di questa fase introduttiva, il programma scientifico del meeting si è aperto con la presentazione plenaria di Jean-Luc Wolfender, eminente scienziato proveniente dalla School of Pharmaceutical Sciences dell'Università di Ginevra (Svizzera), intitolata: "*New integrated strategies for the rapid and efficient identification of bioactive natural products*". L'intervento di Wolfender ha illustrato tecnologie e applicazioni finalizzate all'identificazione di nuovi prodotti naturali e fitofarmaci con potenziale attività farmacologica, nonché lo studio delle modalità di azione nei sistemi biologici.

Il programma è proseguito con le presentazioni della prima sessione del meeting, moderata da Giulio Rastelli, incentrata sull'applicazione di tecniche *in silico* per il drug discovery e repurposing di prodotti naturali. Ad aprire la sessione è stata la presentazione di Stefano Alcaro, ordinario presso l'Università "*Magna Græcia*" di Catanzaro, nonché coordinatore del Paul Ehrlich Network - Euro-PhD. Alcaro, attualmente coinvolto nello sviluppo di un database per lo scambio di informazioni tra ricercatori nel campo del drug discovery (Mu.Ta.Lig Chemotheca) [5], ha illustrato come la combinazione di metodi di modellistica molecolare e l'informazione contenuta in banche dati può facilitare l'identificazione di nuovi farmaci ed il riposizionamento di quelli già esistenti, facendo particolare riferimento ad alcuni componenti naturali ed ingredienti presenti nella dieta mediterranea.

A seguire, Annachiara Tinivella, giovane ricercatrice presso la scuola di dottorato in "*Clinical and Experimental Medicine (CEM)*" all'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, ha mostrato come metodi computazionali, esperimenti di cristallografia e tecniche biologiche *in vitro* possono essere combinati con successo per il riposizionamento di molecole di origine sintetica.

A chiudere la prima sessione è stato, infine, l'intervento di Rino Ragno, docente presso la Facoltà di Farmacia e Medicina dell'Università di Roma "La Sapienza" e CEO/Co-Founder della *StartUp* "Alchemical Dynamics". Ragno ha illustrato alcuni risultati delle sue più recenti ricerche nell'ambito dei prodotti naturali, dimostrando come approcci di tipo *machine learning* possono

essere efficacemente utilizzati per studiare l'attività antibatterica degli olii essenziali ed anche per generare miscele *ad hoc* di sostanze dalla migliorata attività battericida.

Si sono quindi susseguite le presentazioni della seconda sessione, moderata da Pellati, incentrata sulle proprietà biologiche delle sostanze naturali ed il loro utilizzo in ambito farmaceutico. In particolare, Orazio Tagliatela-Scafati, ordinario presso l'Università "Federico II" di Napoli, ha messo in luce alcune delle potenzialità farmacologiche dei prodotti naturali ed il loro ruolo, ormai sempre più importante, nella ricerca sul farmaco. L'intervento ha fatto chiarezza su alcune di queste potenzialità, attraverso esempi di fitofarmaci già in uso clinico, evidenziando anche come alcuni di questi prodotti naturali possono essere impiegati per il trattamento di patologie spesso non ancora ben caratterizzate.

Giovanna Petrangolini, senior scientist presso Indena SpA dalla comprovata esperienza negli ambiti di ricerca preclinica e clinica, ha successivamente approfondito alcuni concetti sull'impiego di estratti botanici e fitonutrienti in campo sanitario, mostrando anche come viene perseguita la ricerca su tali prodotti in ambito industriale.

Maria Chiara Monti, docente di Chimica biorganica presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Salerno, ha infine tenuto una presentazione sullo sviluppo di una piattaforma basata sull'analisi proteomica per l'identificazione di bersagli farmacologici e composti bioattivi di origine naturale.

Ad aprire la terza ed ultima sessione del meeting, moderata da Maria Cristina Gamberini, è stata la lecture di Bruno Botta, ordinario di Chimica organica presso l'Università di Roma "La Sapienza". Botta ha presentato i risultati ottenuti nell'ambito di un progetto di drug discovery, mettendo in luce come le sostanze naturali possono essere fonte di ispirazione per l'ottenimento di composti biologicamente attivi di origine sintetica. Infine, ha ricordato con profondo affetto il fratello Maurizio, anch'egli scienziato di fama internazionale, scomparso prematuramente lo scorso anno.

A seguire, Daniele Passarella, docente di Chimica organica presso l'Università degli Studi di Milano, ha illustrato uno studio volto allo sviluppo di nanoparticelle di origine semi-sintetica e naturale, dimostrando come tali approcci potrebbero migliorare la biodisponibilità e biocompatibilità dei farmaci attuali. Successivamente, Angelo Fontana, direttore della ricerca al Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) presso l'Istituto di Chimica Biomolecolare a Pozzuoli (Napoli), ha mostrato i risultati ottenuti su una nuova classe di composti dalle spiccate capacità immunomodulatorie, ispirati ad estratti naturali di origine marina. Infine, Federica Pellati, docente di Chimica farmaceutica e tossicologica presso l'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, ha illustrato uno studio incentrato sullo sviluppo di nuove metodologie sperimentali per l'analisi e caratterizzazione di estratti provenienti da varietà di *Cannabis sativa* con attività antimicrobica e antiproliferativa. Terminata anche questa fase dei lavori, si è passati quindi alla sessione conclusiva dell'evento, in cui Rastelli ha innanzitutto ringraziato i relatori per il loro prezioso contributo scientifico e tutti i partecipanti (più di 80 dall'Italia e dall'estero) che hanno preso parte molto attivamente all'evento. Infine, ha invitato tutti i presenti a presenziare anche agli eventi sul tema che verranno organizzati in futuro e a supportare lo sviluppo di un network collaborativo multidisciplinare, incentrato sul riposizionamento terapeutico di farmaci e prodotti naturali.

Chiunque fosse interessato a prendere parte a queste iniziative può dare il proprio contributo contattando i membri del comitato organizzatore del RNPDD meeting (<http://www.mmddlab.unimore.it/site/home/rnpdd-meeting/organizing-committee.html>).

### BIBLIOGRAFIA

- [1] T.T. Ashburn *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2004, **3**, 673.
- [2] C.R. Chong *et al.*, *Nature* 2007, **448**, 645.
- [3] A. Venkanna *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **163**, 453.
- [4] A. Venkanna *et al.*, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 12535.
- [5] F. Ortuso *et al.*, *Front. Chem.*, 2018, **6**, 130.