



# COVID-HTA



Università  
degli Studi  
di Torino

## 1 PRINCIPAL INVESTIGATOR UNITO (PI)

Marco Lucio Lolli - Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco (DSTF)  
Giorgio Gribaudo - Dipartimento di Scienze della Vita e Biologia dei Sistemi (DBIOS)

## 2 ALTRI MEMBRI DEL GRUPPO DI RICERCA UNITO

DSTF: Donatella Boschi, Marta Giorgis, Agnese Chiara Pippione, Stefano Sainas  
DBIOS: Anna Luginini, Giulia Sibille, Barbara Mognetti

## 3 CONTATTI/SITO WEB DEL GRUPPO

DSTF: [www.medsynth.unito.it](http://www.medsynth.unito.it) / DBIOS: [www.lmv.unito.it](http://www.lmv.unito.it)

## 4 INFRASTRUTTURE E MATERIALI A DISPOSIZIONE

**DSTF:** Modecular modelling (workstation Dell Precision); laboratorio di sintesi organica, con accesso a combiflash MPLC, HPLC, U-HPLC, MS, 600 NMR, reattore PARR, forno MW. Laboratorio di biochimica per test enzimatici in vitro, con accesso a UV e EnSight Multimode Plate Reader. Proprietà Intellettuale: Boschi Donatella, Giorgis Marta, Lolli Marco Lucio, Saglio Giuseppe, Martinelli Giovanni. *Novel Human Dihydroorotate Dehydrogenase (hDHODH) Inhibitors and their Use in Targeting Oncological Diseases Sensitive to Pyrimidine Starvation*. WO2019/234186A1.

**DBIOS:** BioSafety Level-2 Cell Culture and Virus Facility, piattaforma qPCR, piattaforma microscopia a fluorescenza e laser confocale, piattaforma lettore piastre multimodale.

**Centro Interdipartimentale di Ricerca per le Biotecnologie Molecolari - MBC:** Cell culture Facility (Incubatore CO<sub>2</sub>, cappe, contrast phase microscopes), Cell Sorting Facility con citometers (BD FACS Celesta, BD FACS Verse), cell sorter (BD FACS Aria™ III Cell Sorter), Animal House attrezzato per il mantenimento di 10.000 topi e per l'alloggiamento di topi geneticamente modificati e immunocompromessi; Molecular Imaging, equipaggiato con Magnetic Resonance Imaging (MRI) e optical imaging; facility per analisi istologiche, sezioni in paraffina e criostato e istochimica; microscopia fluorescente con fotocamera digitale e microscopio confocale (Leica).

**Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi - NICO:** L'unità dispone di tutte le apparecchiature / strumenti e servizi per eseguire trattamenti, analisi istologiche, cellulari e molecolari; nella struttura per animali NICO abbiamo spazio e disponibilità per mantenere e manipolare gli animali. L'attrezzatura generale include ultracentrifughe, congelatori a bassissima temperatura, incubatori con agitazione, frigoriferi, criostato e microtomo, 2 microscopi confocali. Le apparecchiature più piccole includono termo cyclers, impianti di elettroforesi, microfuges, agitatori per piastre, blocchi di calore, bagni d'acqua, bilance, microscopio, microscopio a fluorescenza.

In accordo con Union Council Directive of 22nd September 2010 (2010/63/UE); Il Ministero Italiano della Salute ed il comitato etico dell'Università di Torino ha approvato tutte le procedure riportate in questo progetto riguardanti la tossicità e la farmacocinetica (autorizzazione n° 322/2020-PR).

## 5 DESCRIZIONE DELL'ATTIVITÀ

Il gruppo di ricerca **COVID-HTA** combina le competenze ed esperienze di due laboratori di UniTO: **MedSynth** del Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, esperto nel design, sintesi e modifica di piccole molecole organiche biologicamente attive, e **LMV** del Dipartimento di Scienze della Vita e Biologia dei Sistemi, esperto nello studio delle interazioni virus-cellula ospite e nell'identificazione di bersagli molecolari per il disegno di nuovi antivirali.

La ricerca di COVID-HTA si basa sull'osservazione che virus diversi utilizzano gli stessi meccanismi biochimici e fattori cellulari per replicare negli ospiti. Con questo razionale, COVID-HTA sintetizza e caratterizza **Host-Targeting Antivirals (HTA)** innovativi, ovvero piccole molecole che interferiscono con meccanismi cellulari necessari per la replicazione dei virus, e li sviluppa a livello preclinico come antivirali in grado di inibire un'ampia gamma di virus umani (**Broad Spectrum Antivirals, BSA**) e, in particolare, contro i principali virus respiratori (Influenza, RSV e Coronavirus).

Nello specifico di SARS-CoV-2, COVID-HTA è impegnato nell'identificazione e sviluppo di inibitori dell'enzima cellulare Dihydroorotato Deidrogenasi (DHODH) responsabile della sintesi de novo delle pirimidine, e ripositiona contro SARS-CoV-2 dei derivati della Nitazoxanide, una molecola approvata per l'uso terapeutico come antiprotozario e dotata di attività antivirali.

**6 MACROAREA:** Terapia, Chimica Farmaceutica, Virologia

**7 KEYWORDS:** Antivirali, HTA, BSA, Dihydroorotate Dehydrogenase, Nitazoxanide

## **8 PROGETTI DI RICERCA INTERNAZIONALI FINANZIATI PASSATI E IN CORSO**

- 2020-2024) **AIRC 2019**. Project: "Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibition to Induce Apoptosis and Differentiation in Myeloid Leukemias (DIORAMA)" (IG 2019 Id.23344) PI: Prof Giuseppe Saglio, finanziato con 609.000 Euro. Role: Unit leader.
- 2018-2020) **Project Grant4Targets** "In vivo targeting rice-blast fungus (*Magnaporthe oryzae*) using innovative Dihydroorotate Dehydrogenase (DHODH) inhibitors" finanziato da Bayer: 25.000 Euro. Role: PI.
- 2018-2020) **High Priority Italy- Sweden**, funded by the Swedish Council and Italian Ministero degli Esteri; finanziato con 45.000 Euro/y. Role: PI.
- 2017-2020) **PRIN 2015** (protocollo 20158KZKE3\_002; Titolo B9/2 e B9/3) "MOOD -Molecular basis and tools for the pharmacological inhibition of the YAP-TEAD axis through the prolyl-isomerase Pin1 in cancer". finanziato con 50.000 Euro. Role: Unit leader.
- 2013-2015) **7FP-SME 2013** TrAnslational Kinase Tumour Inhibitor Discovery Consortium; Support: 485.000 Euro. MLL role: PI of Turin units (MedChem and Biochemistry units) and leader of WP3. Playing the participant role: Unit Leader

## **9 LINK A PUBBLICAZIONI PERTINENTI DEL PI/GRUPPO, BREVETTI**

- 1) Calistri A.; Luganini A.; Conciatori V.; Del Vecchio C.; Sainas S.; Boschi D.; Lolli M.L.; Gribaudo, G. Parolin C. (2020). The new generation hDHODH inhibitor MEDS433 hinders the in vitro replication of SARS-CoV-2. bioRxiv2020.12.06.412759; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.06.412759>
- 2) Boschi D.; Giorgis M.; Lolli M. L.; Saglio G.; Martinelli G. Novel Human Dihydroorotate Dehydrogenase (hDHODH) Inhibitors and their Use in Targeting Oncological Diseases Sensitive To Pyrimidine Starvation. WO2019/234186A1. [https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/063080415/publication/WO2019234186A1?q=W02019/234186A1&called\\_by=epo.org](https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/063080415/publication/WO2019234186A1?q=W02019/234186A1&called_by=epo.org)
- 3) Sainas S.; Pippione A.; Lupino E.; Giorgis M.; Circosta P.; Gaidano V.; Goyal Parveen; Bonanni D.; Rolando B.; Cignetti A.; Ducime A.; Andersson M.; Jarva M.; Friemann R.; Piccinini M.; Ramondetti C.; Buccinna B.; Al-Karadaghi S.; Boschi D.; Saglio G.; Lolli Marco\* Targeting myeloid differentiation using potent 2-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridine scaffold-based human dihydroorotate dehydrogenase (hDHODH) inhibitors Journal of Medicinal Chemistry 2018, 61 (14), 6034-6055. 10.1021/acs.jmedchem.8b00373
- 4) Lolli M. L.; Sainas S.; Pippione A. C.; Giorgis M.; Boschi D.; Dosio F.. Use of human dihydroorotate dehydrogenase (hDHODH) inhibitors in autoimmune diseases and new perspectives in cancer therapy. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2018; 13 (1):86-105. 10.2174/1574892812666171108124218
- 5) Sainas S.; Pippione A. C.; Giorgis M.; Lupino E.; Goyal P.; Ramondetti C.; Buccinn\* B.; Piccinini M.; Braga R. C.; Andrade C. H.; Andersson M.; Moritzer A.; Friemann R.; Mensa S.; Al-Karadaghi S.; Boschi D.; Lolli M. L.\* "Design, synthesis, biological evaluation and X-ray structural studies of potent human dihydroorotate dehydrogenase inhibitors based on hydroxylated azole scaffolds." Eu. J. of Medicinal Chemistry 2017, 129, 287-302. 10.1016/j.ejmech.2017.02.017
- 6) Lolli M.L.; Giorgis, M.; Tosco, P.; Foti, A.; Fruttero, R.; Gasco, A. New inhibitors of dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) based on the 4-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl (hydroxyfurazanyl) scaffold. Eu. J. of Medicinal Chemistry 2012, 49, 102-109. 10.1016/j.ejmech.2011.12.038

## **10 COLLABORATORI INTERNI ED ESTERNI**

Il gruppo di ricerca ha solide collaborazioni all'interno del progetto hDHODH sia con dipartimenti appartenenti ad UniTO e con Centri di Ricerca Italiani ed Europei. In particolare, collaboriamo attivamente con i seguenti gruppi di ricerca:

- 1) Gruppo di ricerca del Professor Giuseppe Saglio presente nel Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Centro di Biotecnologie e il reparto di Ematologia dell'Azienda Ospedaliera Mauriziano. Membri del gruppo: Dr. Alessandro Cignetti, Dr.ssa Paola Circosta, Dr.ssa Valentina Gaidano, Dr. Mohammad Houshmand.
- 2) Gruppo di ricerca del Professor Stefano Gotti presente nell' Istituto di Neuroscienze Cavallieri Ottolenghi (NICO), UniTo. Membri del gruppo: Dr. ssa Marilena Marraudino, Dr.ssa Brigitta Bonaldo.
- 3) Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri a Milano. Collaboriamo con il Dr. Renzo Bagnati e Dr.ssa Alice Passoni
- 4) Gruppo di ricerca del Professor Salam Al-Karadaghi, del Dipartimento Biochemistry and Structural Biology, Lund University (Svezia).