

Curriculum vitae

Dr.ssa Agnese Chiara Pippione



Researcher unique identifier:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-8420>

Data di nascita: 11/08/1984

Contatti: agnesechiara.pippione@unito.it. Tel: +39 0116707104

Posizione attuale:

Ricercatore senior (RTD-b) presso il Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco dell'Università di Torino. Disciplina Accademica: Chimica Farmaceutica.

Formazione

Ho un background in chimica farmaceutica e biochimica, con formazione ed esperienza nella scoperta di nuove piccole molecole come potenziali composti attivi. Ho conseguito la Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche presso l'Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco nel 2009. Dopo alcuni mesi, durante i quali ho collaborato con il Dipartimento di Neurologia (Università di Torino), ho iniziato il mio corso di Dottorato in Neurobiologia presso Università dell'Insubria, Varese (3 anni). Durante il mio dottorato di ricerca, sono stato coinvolto in un progetto finalizzato alla scoperta di biomarcatori su proteine linfocitarie i cui livelli erano correlati con i parametri clinici della malattia di Parkinson. Nel 2012 ho iniziato a lavorare come Post Doc nel gruppo MedSynth, focalizzando la mia attività di ricerca sulla Chimica Farmaceutica.

Interessi di Ricerca

Le tematiche di ricerca di cui mi occupo riguardano la progettazione, la sintesi, la caratterizzazione e le applicazioni biologiche di nuove molecole.

Il mio principale campo di interesse è la chimica degli eterocicli applicata alla progettazione di molecole di interesse farmaceutico, principalmente attraverso la realizzazione di bioisosteri di molecole con comprovata attività biologica.

I lavori sperimentali realizzati possono essere ricondotti agli ambiti terapeutici delle patologie tumorali, con particolare interesse per il tumore alla prostata e i tumori delle cellule del sangue, delle patologie di natura infiammatoria, e delle malattie infettive causate da protozoi. In particolare essi possono essere così raggruppati:

- Studio di composti con attività inibitoria nei confronti di varie isoforme dell'enzima diidroorotato deidrogenasi (DHODH): l'enzima umano è implicato in varie patologie, caratterizzate da una rapida proliferazione cellulare: tumori solidi, tumori del sangue, malattie a carattere autoimmune, infezioni virali. Gli inibitori dell'isoforma DHODH del *Plasmodium falciparum* e del *Plasmodium vivax* sono dotati di attività antimalarica.
- progettazione e sintesi di nuovi composti inibitori dell'enzima AKR1C3, con attività antiandrogenica per la cura del tumore prostatico resistente ai trattamenti di prima linea: le molecole in studio sono state progettate tramite approccio bioisosterico,

partendo dai noti inibitori non selettivi acido flufenamico e indometacina. Le funzioni carbossiliche di questi lead sono state modulate ottenendo inibitori più potenti e selettivi verso l'enzima AKR1C3.

- realizzazione di nuovi inibitori della cascata di attivazione del fattore trascrizionale NF- κ B, le cui disfunzioni sono state collegate al cancro e alle patologie autoimmuni. Sono stati realizzati sia inibitori della via canonica che della via non canonica di attivazione di NF- κ B. I primi inibitori sono stati ottenuti per modulazione della sottostruttura fenolica di un noto inibitore della via canonica; i secondi originano da un iniziale blind screening diretto verso le 4 principali chinasi responsabili dell'attivazione di NF- κ B, seguito da un processo di ottimizzazione *hit-to-lead*, che ha condotto alla scoperta di nuove molecole inibitrici della chinasi NIK;
- studio del sistema chimico 4-idrossi-1,2,3-triazolo e sua applicazione in campo farmaceutico come eterociclo idrossilato con proprietà acide. Tale sistema si è dimostrato molto versatile, capace di modulare funzioni acide, quali la funzione carbossilica e la funzione fenolica, laddove l'acidità di quest'ultima è determinata da sostituenti elettronattrattori. Ha inoltre dimostrato la capacità di offrire interazioni di diversa natura con vari target farmacologici, rendendo le risultanti molecole più potenti e/o più selettive dei *lead* di partenza. Il sistema è stato studiato insieme ad altri eterocicli azotati e idrossilati, costruendo uno strumento di modulazione bioisosterica che è stato utilizzato nella progettazione di molecole con differenti attività biologiche.
- realizzazione di inibitori irreversibili della proteina peptidyl-prolyl cis/trans isomerase PIN1, target oncogenico modulatore di diversi pathway tumorali e studio del meccanismo di azione.

Sono autrice di 28 pubblicazioni su riviste scientifiche peer-reviewed e ho partecipato a 8 congressi nazionali e internazionali in qualità di relatore.

Attività scientifiche:

Lavoro da dieci anni nel gruppo MedSynth (visita <https://www.medsynth.unito.it/>). Sono coinvolta in diversi progetti di ricerca e collaboro con ricercatori italiani ed europei. Sono Principal Investigator di 2 progetti di ricerca finanziati con risorse pubbliche/private e collaboro a molti progetti finanziati all'interno del gruppo di ricerca MedSynth.

Sono Docente di Laboratorio per i corsi: "Laboratorio di Sintesi di Farmaci" (Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche), e "Laboratorio di Analisi dei Medicinali 1" (Corso di Laurea in Farmacia). Seguo personalmente gli studenti tesisti nel laboratorio di chimica farmaceutica MedSynth durante il periodo di preparazione della tesi (6-9 mesi per ogni studente).

Dal 2020 sono membro della start-up Drug Discovery and Clinic (DDC). DDC è uno spin-off di UniTo con la missione di sviluppare nuovi inibitori del DHODH attraverso gli studi preclinici fino alla sperimentazione clinica per la leucemia mieloide acuta. DDC s.r.l. possiede le proprietà di due brevetti associati all'uso di inibitori del DHODH come agenti antitumorali e antivirali.

Da novembre 2021 sono Guest Editor per Frontiers in Chemistry per un Topic intitolato: "Recent Advances in the Use of Azoles in Medicinal Chemistry", che è espressione delle mie attività di ricerca: infatti, il leit-motiv dei vari progetti di drug design a cui ho partecipato è l'utilizzo di eterocicli pentatomici, principalmente azoli, come scaffold utili e versatili per la progettazione di molecole bioattive.

Peer-reviewed publications (most relevant):

- 1 **Pippione, A.C.**; Kilic-Kurt, Z.; Kovachka, S.; Sainas, S.; Rolando, B.; Denasio, E.; Pors, K.; Adinolfi, S.; Zonari, D.; Bagnati, R.; Lolli, M.L.; Spyrakis, F.; Oliaro-Bosso, S.; Boschi, D. New aldo-keto reductase 1C3 (AKR1C3) inhibitors based on the hydroxytriazole scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 237, 114366.
- 2 Rubin, E.; **Pippione, A.C.**; Boyko, M.; Einaudi, G.; Sainas, S.; Collino, M.; Cifani, C.; Lolli, M.L.; Abu-Freha, N.; Kaplanski, J.; et al. A New NF- κ B Inhibitor, MEDS-23, Reduces the Severity of Adverse Post-Ischemic Stroke Outcomes in Rats. *Brain Sci* 2022, 12, 35.
- 3 **Pippione, A. C.**; Sainas, S.; Boschi, D.; Lolli, M. L., Hydroxyazoles as acid isosteres and their drug design applications—Part 2: Bicyclic systems. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 2021; Vol. 134, pp 273-311.
- 4 Luginini, A.; Sibille, G.; Moggetti, B.; Sainas, S.; **Pippione, A. C.**; Giorgis, M.; Boschi, D.; Lolli, M. L.; Gribaudo, G., Effective deploying of a novel DHODH inhibitor against herpes simplex type 1 and type 2 replication. *Antiviral Research* 2021, 189.
- 5 Boschi D, **Pippione AC**, Sainas S, Lolli ML. Dihydroorotate dehydrogenase inhibitors in anti-infective drug research. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 183, 1116812.
- 6 Lolli, M. L.; Carnovale, I. M.; **Pippione, A.C.**; Wahlgren, W. Y.; Bonanni, D.; Marini, E.; Zonari, D.; Gallicchio, M.; Boscaro, V.; Goyal, P.; Friemann, R.; Rolando, B.; Bagnati, R.; Adinolfi, S.; Oliaro-Bosso, S.; Boschi, D. Bioisosteres of Indomethacin as Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1C3. *ACS Med. Chem. Lett.* 2019, 10, 4, 437-443.
- 7 **Pippione, A.C.**, Sainas, S., Goyal, P., Fritzson, I., Cassiano, G.C., Giraudo, A., Giorgis, M., Tavella, T.A., Bagnati, R., Rolando, B., Caing-Carlsson, R., Costa, F.T.M., Andrade, C.H., Al-Karadaghi, S., Boschi, D., Friemann, R., Lolli, M.L. Hydroxyazole scaffold-based Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase inhibitors: Synthesis, biological evaluation and X-ray structural studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 266-280.
- 8 Sainas, S., **Pippione, A.C.**, Giraudo, A., Martina, K., Bosca, F., Rolando, B., Barge, A., Ducime, A., Federico, A., Grossert, S.J., White, R.L., Boschi, D., Lolli, M.L. Regioselective N-Alkylation of Ethyl 4-Benzyloxy-1,2,3-triazolecarboxylate: A Useful Tool for the Synthesis of Carboxylic Acid Bioisosteres. *J. Heterocycl. Chem.* 2019, 56, 501-519.
- 9 **Pippione, A.C.**, Carnovale, I.M., Bonanni, D., Sini, M., Goyal, P., Marini, E., Pors, K., Adinolfi, S., Zonari, D., Festuccia, C., Wahlgren, W.Y., Friemann, R., Bagnati, R., Boschi, D., Oliaro-Bosso, S., Lolli, M.L. Potent and selective aldo-keto reductase 1C3 (AKR1C3) inhibitors based on the benzoisoxazole moiety: application of a bioisosteric scaffold hopping approach to flufenamic acid. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, 150, 930-945.
- 10 **Pippione, A.C.**, Giraudo, A., Bonanni, D., Carnovale, I.M., Marini, E., Cena, C., Costale, A., Zonari, D., Pors, K., Sadiq, M., Boschi, D., Oliaro-Bosso, S., Lolli, M.L. Hydroxytriazole derivatives as potent and selective aldo-keto reductase 1C3 (AKR1C3) inhibitors discovered by bioisosteric scaffold hopping approach. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 139, 936-946.