

PROF.SSA MARIANGELA AGAMENNONE
RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DIDATTICA E SCIENTIFICA
BIENNIO 2022-2024

La Prof.ssa Mariangela Agamennone copre il ruolo di Professore Associato con regime di tempo pieno per il Settore Scientifico Disciplinare CHEM-07/A - Chimica farmaceutica, Gruppo Scientifico Disciplinare 03/CHEM-07 - CHIMICA FARMACEUTICA, TOSSICOLOGICA, NUTRACEUTICO-ALIMENTARE, DELLE FERMENTAZIONI E DEI PRODOTTI PER IL BENESSERE E PER LA SALUTE, presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università degli studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, a decorrere dal 1° dicembre 2022. Nel biennio in questione (2022-24) la Prof.ssa Mariangela Agamennone ha svolto attività didattica e scientifica presso il Dipartimento di Farmacia di suddetta Università come di seguito specificato.

ATTIVITÀ DIDATTICA

Durante il biennio di servizio 2022-2024, la Prof.ssa Mariangela Agamennone ha svolto attività didattica nei Corsi di Studio in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche e Farmacia del Dipartimento di Farmacia dell'Università degli studi "G. d'Annunzio" di Chieti, come di seguito specificato:

1. aa 2022/2023, 2023/2024:

Titolare dell'Insegnamento di "Analisi dei Medicinali" (6 CFU) articolato in circa 32 ore di lezioni frontali e 24 ore di esercitazioni di laboratorio, al secondo semestre del II anno del Corso di Studi in CTF, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Gabriele D'Annunzio", Chieti.

2. aa 2023/2024, 2024/2025:

Titolare dell'Insegnamento di "Metodologie Avanzate in Chimica Farmaceutica" (6 CFU) articolato in circa 24 ore di lezioni frontali e 36 ore di esercitazioni di laboratorio, al secondo semestre del IV anno del Corso di Studi in CTF, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Gabriele D'Annunzio", Chieti.

3. aa 2022/2023, 2023/2024:

Titolare del Corso a scelta di "Progettazione e Sviluppo dei Farmaci" (3 CFU) per un totale di 16 ore di lezione frontale e 12 ore di esercitazione, riservato a studenti dei Corsi di Studi in CTF, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Gabriele D'Annunzio", Chieti.

4. aa 2022/2023, 2023/2024, 2024/2025:

Titolare del Corso a scelta di "Metodologie Avanzate nella Progettazione dei Farmaci" (3 CFU) per un totale di 16 ore di lezione frontale e 12 ore di esercitazione, riservato a studenti dei Corsi di Studi in Farmacia, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Gabriele D'Annunzio", Chieti.

5. aa 2022/2023, 2023/2024:

- Presidente delle Commissioni di Esame per l'Insegnamento di Analisi dei Medicinali per il Corso di Studio in CTF, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Gabriele D'Annunzio", Chieti.
- Presidente delle Commissioni di Esame per l'Insegnamento di Metodologie Avanzate in Chimica Farmaceutica per il Corso di Studio in CTF, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Gabriele D'Annunzio", Chieti.
- Presidente delle Commissioni di Esame per l'Insegnamento di Progettazione e Sviluppo dei Farmaci per il Corso di Studio in CTF, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Gabriele D'Annunzio", Chieti.
- Presidente delle Commissioni di Esame per l'Insegnamento di Metodologie Avanzate nella progettazione dei Farmaci per il Corso di Studio in Farmacia, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Gabriele D'Annunzio", Chieti.
- Membro delle Commissioni d'Esame per l'Insegnamento di Analisi dei Farmaci I, Corso di Studi in CTF (titolare Dr.ssa Marialuigia Fantacuzzi), Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Gabriele D'Annunzio", Chieti.

6. aa 2022/2023, 2023/2024:

- Relatore di 1 tesi di Laurea Compilativa di laureandi del Corso di Studio in Farmacia, Dipartimento di Farmacia, Università "G. d'Annunzio" di Chieti.

7. aa 2022/2023, 2023/2024:

Componente della Commissione dell'Esame di Laura in CTF e Farmacia, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "G. d'Annunzio" di Chieti.

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

L'attività scientifica del Prof.ssa Mariangela Agamennone, nel biennio 2022-24, ha visto, in buona parte, la prosecuzione dei progetti di ricerca avviati negli anni precedenti e l'avvio di nuove collaborazioni che si è concretizzata in **13** pubblicazioni comparse su riviste internazionali e la presentazione di due comunicazioni a congressi in forma di poster.

Interessi di ricerca

L'attività di ricerca della Prof.ssa Agamennone è focalizzata sull'impiego dei metodi computazionali per l'individuazione di composti biologicamente attivi e lo studio del loro meccanismo di azione. Gli approcci computazionali principalmente applicati sono: meccanica molecolare, docking, (3D-)QSAR, virtual screening, chemoinformatica, dinamica molecolare. Nei diversi progetti di ricerca la Prof.ssa Agamennone collabora fattivamente con colleghi dello stesso Ateneo, ma anche appartenenti ad altre istituzioni italiane e straniere. Le principali linee di ricerca sviluppate in questo biennio hanno visto la prosecuzione di alcuni filoni di studio già in essere, e la nascita di nuovi progetti e collaborazioni.

Studio di inibitori delle MMP e di altre zinco proteasi

Da diversi anni la ricerca della Prof.ssa Agamennone si è focalizzata sullo studio degli inibitori delle MMP che non contengano la funzione idrossammica.

Le (MMP) sono peptidasi zinco-dipendenti coinvolte nella degradazione della matrice extracellulare e in diverse vie di segnalazione che giocano un ruolo importante in diverse patologie, come la crescita e la metastatizzazione tumorale, le malattie infiammatorie croniche, i processi neurodegenerativi e le patologie cardiovascolari. L'ampio spettro di malattie nelle quali possono essere applicati gli inibitori di questa classe di enzimi, li rende particolarmente interessanti, anche se ad oggi nessun composto agente su questo target ha raggiunto l'uso clinico. In questo biennio l'attività di ricerca su questi target ha visto la prosecuzione della collaborazione con il Prof. Alexander Kurkin della Lomonosov University di Mosca che ha sintetizzato analoghi dell'isatina come inibitori delle MMP-2 non-leganti lo zinco con potenziale attività antitumorale (Arabian J Med Chem, **2022**).

Identificazione di nuove molecole ad attività antinfluenzale.

Si è consolidata anche in questo biennio la collaborazione con la Dr.ssa Fabiana Superti dell'ISS ed il Prof. Pietro Campiglia dell'Università di Salerno in merito all'identificazione e allo studio di composti ad attività antinfluenzale. L'emergere di nuovi ceppi di influenza aviaria che trova diffusione anche tra i mammiferi suscita particolare preoccupazione nella comunità scientifica internazionale e mette in luce le lacune terapeutiche presenti in quest'ambito. Permane infatti la mancanza di trattamenti farmacologici efficaci. D'altro canto la produzione di vaccini richiede tempi lunghi. È evidente, pertanto, la necessità di individuare nuovi farmaci antinfluenzali che agiscano su nuovi target. Da anni il nostro studio si è concentrato su l'emoagglutinina (HA) virale come target, dato il ruolo fondamentale che questa glicoproteina di superficie riveste nell'adesione alla cellula ospite e l'internalizzazione del virione.

In precedenza, a partire dalla lattoferrina bovina, sono stati individuati dei tetrapeptidi con attività estremamente promettente. In questo biennio si sono studiati dei peptidomimetici derivati dei tetrapeptidi precedentemente identificati (Scala, Int. J. Mol. Sci. **2023**). Inoltre si è esteso lo studio di molecole a passo peso molecolare in grado di legare l'HA nella regione del peptide di fusione (Pharmaceuticals, **2022**). Una collaborazione con il Dr. Sgarbanti dell'ISS ha portato all'individuazione di composti ad attività antinfluenzale che agiscono su di un diverso target, la proteina NS1 (Marsili, Int. J. Mol. Sci. **2023**). Lo studio di antinfluenzali ha condotto anche alla pubblicazione di una review sui peptidi ad attività antinfluenzale (Int. J. Mol. Sci. **2022**).

Studio delle interazioni proteina-proteina coinvolte nei processi tumorali

In questi ultimi anni, lo studio delle interazioni proteina-proteina si è concentrato in particolare sull'interazione PD1/PD-L1 che fungono da checkpoint immunitari, sono cioè coinvolti nell'immunosoppressione che avviene a livello tumorale. Lo insieme con la Prof.ssa Fantacuzzi e con il Dr. Roberto Paciotti è stata pubblicata una revisione sugli approcci computazionali nello studio degli inibitori dell'interazione PD-1/PD-L1 (Pharmaceuticals, **2024**).

Studio degli inibitori delle CA umane e batteriche

In questo biennio si è instaurata una proficua collaborazione con il Prof. Simone Carradori dello stesso Dipartimento e con il Prof. Caludiu Supuran dell'Università di Firenze in relazione allo studio di inibitori delle anidrasi carboniche (CA). Questi enzimi, che sono giocano un ruolo chiave essendo responsabile della conversione della CO_2 in HCO_3^- sono espresse da tutti gli organismi viventi. Sebbene condividano la stessa reazione, possono essere classificate in diverse classi strutturalmente distinte (α , β , γ , δ , ζ , η , θ e ι).

Nei nostri studi ci si è focalizzati su composti di natura cumarinica (Agamennone, *Molecules*, **2022**) e derivati del resveratrolo (Carradori, *Molecules*, **2022**) con attività duale nei confronti delle α CA umane e delle MAO e potenziale attività antitumorale e anti-neurodegenerativa.

Dato il ruolo chiave che le CA giocano anche nella sopravvivenza batterica, al fine di trovare nuovi strumenti terapeutici per combattere la resistenza antimicrobica, numerosi sforzi sono stati compiuti per individuare inibitori efficaci delle β -CA. Questi enzimi sono espressi solo nei microorganismi e non nell'uomo, garantendo la loro selettività d'azione. Gli studi hanno riguardato diversi microorganismi come *Vibrio Cholerae* (*J Enz Inhib Med Chem*, **2023**), *Helicobacter pylori* (*Future Med. Chem*, **2023**), *Pseudomonas aeruginosa* (*J. Med. Chem.* **2024**)

Altre collaborazioni della Prof.ssa Agamennone nel biennio hanno riguardato:

- studio di benzotiazoli ad attività antitumorale in collaborazione con la Prof.ssa A. Ammazalorso dello stesso Dipartimento. (*Amoroso, Pharmaceuticals*, **2022**).
- studio computazionale di inibitori delle COX 1 e 2 sviluppato dalla studentessa palestinese S. Naji che ha frequentato il laboratorio della Prof.ssa Agamennone per un semestre, in collaborazione con l'Anadolu University di Eskişehir, Turchia (*ACS Omega*, **2023**).

PUBBLICAZIONI

1. Beatrice Marinacci, Ilaria D'Agostino, Andrea Angeli, Simone Carradori, Francesco Melfi, Rossella Grande, Micol Corsiani, Marta Ferraroni, Mariangela Agamennone, Anna Rita Tondo, Susi Zara, Valentina Puca, Benedetta Pellegrini, Chiara Vagaggini, Elena Dreassi, Marianna A. Patrauchan, Clemente Capasso, Orazio Nicolotti, Fabrizio Carta, Claudiu T. Supuran

Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* Carbonic Anhydrases, Exploring Ciprofloxacin Functionalization Toward New Antibacterial Agents: An In-Depth Multidisciplinary Study

J. Med. Chem. **2024**, 67, 21, 19077–19102.

doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01555

2. M. Fantacuzzi*, R. Paciotti, M. Agamennone*

A Comprehensive Computational Insight into the PD-L1 Binding to PD-1 and Small Molecules
Pharmaceuticals, **2024**, 17, 316.

doi.org/10.3390/ph17030316

3. S.A. Naji; B.N. Sağlik; M. Agamennone; A.E. Evren; N. Gundogdu-Karaburun; A.Ç. Karaburun
Design and Evaluation of Synthesized Pyrrole Derivatives as Dual COX-1 and COX-2 Inhibitors Using FB-QSAR Approach
ACS Omega, **2023**, 8, 51, 48884–48903
doi.org/10.1021/acsomega.3c06344
4. G. Benito, I. D'Agostino, S. Carradori, M. Fantacuzzi, M. Agamennone, V. Puca, R. Grande, C. Capasso, F. Carta, C.T. Supuran
Erlotinib-containing benzenesulfonamides as anti-Helicobacter pylori agents through carbonic anhydrase inhibition
Future Med. Chem, **2023**, 15, 1865-1883
doi.org/10.4155/fmc-2023-0208
5. M.C. Scala, M. Marchetti, F. Superti, M. Agamennone, P. Campiglia, M. Sala
Rational Design of Novel Peptidomimetics against Influenza A Virus: Biological and Computational Studies
Int. J. Mol. Sci. **2023**, 24, 14268
doi.org/10.3390/ijms241814268
6. G. Marsili, C. Acchioni, A. L. Remoli, D. Amatore, R. Sgarbanti, M. De Angelis, R. Orsatti, M. Acchioni, A. Astolfi, N. Iraci, S. Puzelli, M. Facchini, E. Perrotti, V. Cecchetti, S. Sabatini, F. Superti, M. Agamennone, M. L. Barreca, J. Hiscott, L. Nencioni, M. Sgarbanti
Identification of Anti-Influenza A Compounds Inhibiting the Viral Non-Structural Protein 1 (NS1) Using a Type I Interferon-Driven Screening Strategy
Int. J. Mol. Sci. **2023**, 24, 10495
doi.org/10.3390/ijms241310495
7. M. Fantacuzzi, I. D'Agostino, S. Carradori, F. Liguori, F. Carta, M. Agamennone, A. Angeli, F. Sannio, J. Docquier, C. Capasso, C.T. Supuran
Benzenesulfonamide derivatives as Vibrio cholera carbonic anhydrases inhibitors: a computational aided insight in the structural rigidity-activity relationships
J Enz Inhib Med Chem, **2023**, 38, 2201402
doi.org/10.1080/14756366.2023.2201402

8. M. Agamennone, M. Fantacuzzi, S. Carradori*, A. Petzer, J.P. Petzer, A. Angeli, C.T. Supuran, G. Luisi
Coumarin-Based Dual Inhibitors of Human Carbonic Anhydrases and Monoamine Oxidases Featuring Amino Acyl and (Pseudo)-Dipeptidyl Appendages: In Vitro and Computational Studies
Molecules, **2022**, 27, 7884
doi.org/10.3390/molecules27227884
9. S. Carradori, M. Fantacuzzi, A. Ammazalorso, A. Angeli, B. De Filippis, S. Galati, A. Petzer, J.P. Petzer, G. Poli, T. Tuccinardi, M. Agamennone, C.T. Supuran
Resveratrol Analogues as Dual Inhibitors of Monoamine Oxidase B and Carbonic Anhydrase VII: A New Multi-Target Combination for Neurodegenerative Diseases?
Molecules, **2022**, 27, 7816
doi.org/10.3390/molecules27227816
10. M. Agamennone, M. Fantacuzzi, G. Vivenzio, M.C. Scala, P. Campiglia, F. Superti, M. Sala
Antiviral Peptides as Anti-Influenza Agents
Int. J. Mol. Sci. **2022**, 23, 11433
doi.org/10.3390/ijms231911433
11. R. Amoroso, L. De Lellis, R. Florio, N. Moreno, M. Agamennone, B. De Filippis, L. Giampietro, C. Maccallini, I. Fernández, R. Recio, A. Cama, M. Fantacuzzi, A. Ammazalorso
Benzothiazole Derivatives Endowed with Antiproliferative Activity in Paraganglioma and Pancreatic Cancer Cells: Structure-Activity Relationship Studies and Target Prediction Analysis
Pharmaceuticals, **2022**, 15, 937
doi.org/10.3390/ph15080937
12. M. Agamennone, F. Superti
Broad-Spectrum Activity of Small Molecules Acting against Influenza a Virus: Biological and Computational Studies
Pharmaceuticals, **2022**, 15, 301
doi.org/10.3390/ph15030301
13. V.N. Ivanov, M. Agamennone, I.R. Iusupov, A. Laghezza, A.M. Novoselov, E.V. Manasova, A. Altieri, P. Tortorella, A.A. Shtil, A.V. Kurkin

Het(aryl)isatin to het(aryl)aminoindoline scaffold hopping: A route to selective inhibitors of matrix metalloproteinases

Arabian Journal of Chemistry, **2022**, 15, 103492

doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103492

COMUNICAZIONI A CONGRESSI

11/14 settembre 2022, **NMMC27- XXVII National Meeting on Medicinal Chemistry, Bari, Italia**

Poster: NEW SULFONAMIDE INHIBITORS OF VIBRIO CHOLERAE CARBONIC ANHYDRASES: SYNTHESIS, ENZYME INHIBITION AND COMPUTATIONAL STUDIES

17/20 settembre 2023, **NMMC28- XXVIII National Meeting on Medicinal Chemistry, Chieti, Italy**

Poster: PROTEOCHEMOMETRIC MODELING OF NON-ZINC BINDING MMP-2 INHIBITORS

Si riportano di seguito i parametri bibliometrici (Scopus) e le mediane secondo i parametri ANVUR.

Pubblicazioni: **56**

Citazioni: **926**

h-index: **19**

Citazioni normalizzate: **46,3**

Contemporary H-index: **11**

La sottoscritta dichiara sotto la propria responsabilità, ai sensi dell'art. 46 del D.P.R. 445 del 28/12/2000, che quanto su affermato corrisponde a verità, consapevole di quanto prescritto dall'art. 76 del suddetto D.P.R., sulla responsabilità penale cui può andare incontro nell'ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci ivi indicate.

Chieti, 25/02/2025

In fede

Mariangela Agamennone

