

Chiara Brullo

Professoressa associata

✉ chiara.brullo@unige.it

☎ +39 0103538368

☎ +39 0103538373

Istruzione e formazione

1999

Laurea in chimica e tecnologia farmaceutiche

Sintesi di 2-ammino e 2-cicloammino-5H-benzopirano43-dpirimidine 5-alchil/cicloalchilammino sostituite (nuovi fans privi di attività gastrolesiva)
- 110/110 lode

Università di Genova - Genova - IT

2003

Ph D in 'Scienze Farmaceutiche'

Progettazione sintesi e valutazione biologica di nuove benzopirano43-dpirimidine ad attività antiaggregante piastrinica

Università di Genova - Genova - IT

Esperienza accademica

2016 - IN CORSO

Professore associato

Università di Genova - Genova - IT

2010 - 2016

Ricercatore

Università di Genova - Genova - IT

2003 - 2009

Assegnista di ricerca

Università di Genova - Genova - IT

2000 - 2003

PhD student

Università di Genova - Genova

Competenze linguistiche

English

Buono

Attività didattica

- Anno accademico 2011/2012 titolare del corso “Tecniche computazionali di progettazione e sintesi dei farmaci” (6CFU) Corso di laurea di Biotecnologie, Università degli Studi di Genova.
- Anno accademico 2011/2012 titolare del corso “Basi molecolari dei farmaci” (2CFU) Scuola di Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Genova; titolare del corso “Tecniche computazionali di progettazione e sintesi dei farmaci” (6CFU) Corso di laurea di Biotecnologie, Università degli Studi di Genova.
- Anno accademico 2013/2014 titolare del corso “Analisi dei medicinali II” (10 CFU) Corso di laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Università degli Studi di Genova; titolare del corso “Tecniche computazionali di progettazione e sintesi dei farmaci” (6CFU) Corso di laurea di Biotecnologie, Università degli Studi di Genova.
- Anno accademico 2014/2015 titolare del corso “Analisi dei medicinali II” (10 CFU) Corso di laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Università degli Studi di Genova; attività di sostegno alla didattica nel corso di “Analisi dei medicinali I”.
- Anno accademico 2015/2016 titolare del corso “Analisi dei medicinali II” (8 CFU) Corso di laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Università degli Studi di Genova; attività di sostegno alla didattica nel corso di “Analisi dei medicinali I”.
- Anno accademico 2016/2017 titolare del corso “Analisi dei medicinali II” (8 CFU) Corso di laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Università degli Studi di Genova; co-titolare del corso di “Chimica farmaceutica e biotecnologie farmaceutiche e laboratorio” (3.5CFU).
- Anno accademico 2017/2018, 2018/2019, 2019/2020 titolare del corso “Analisi dei medicinali II” (8 CFU) Corso di laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Università degli Studi di Genova; co-titolare del corso di “Chimica farmaceutica e biotecnologie farmaceutiche e laboratorio” (3.5 CFU); co-titolare del corso “Analisi dei medicinali II” (8 CFU) Corso di laurea in Farmacia, Università degli Studi di Genova; titolare del corso “Farmaci Biotecnologici” (1CFU), corso di laurea in Farmacia e Chimica e Tecnologie Farmaceutiche Università degli Studi di Genova.
- Anno accademico 2019/2020 titolare del corso “Farmaci del SNC: Aspetti chimico-farmaceutici ” (1 CFU) Scuola di Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Genova.

Attività didattica e di ricerca nell'alta formazione

Supervisione di dottorandi, specializzandi, assegnisti

2017/2018

assegno di ricerca post-doc (1 assegnista Elda Meta), titolo del progetto:

“Sviluppo di nuovi inibitori della chemiotassi delle cellule tumorali quali farmaci anti-metastasi”.

2019/...

Tutor di un dottorando (Federica Rapetti), Doctorate in Sciences and Technologies of Chemistry and Materials, curriculum: SCIENZE FARMACEUTICHE, ALIMENTARI E COSMETOLOGICHE titolo del progetto : 'New therapeutic applications of phosphodiesterases 4 inhibitors (PDE4I)'

Partecipazione al collegio dei docenti nell'ambito di dottorati di ricerca accreditati dal Ministero

dal 1 Novembre 2019 membro del collegio dei docenti del dottorato in Sciences and Technologies of Chemistry and Materials.

Attribuzione di incarichi di insegnamento nell'ambito di dottorati di ricerca accreditati dal Ministero

anno accademico 2017/2018 e 2019/2020 corso “Ricerca bibliografica e brevettuale nelle scienze farmaceutiche tramite banche dati” (2CFU) nell'ambito del Dottorato in 'Sciences and Technologies of Chemistry and Materials'.

Interessi di ricerca

Principali linee di ricerca.

L'attività scientifica, volta alla progettazione e sintesi di nuovi composti potenzialmente attivi in ambito farmacologico, si può schematizzare in sei linee principali:

1. ***derivati benzopirano[4,3-d]pirimidinici attivi principalmente sull'apparato cardiovascolare.*** Sono state sintetizzate numerose molecole a struttura benzopirano-pirimidinica e diidrobenzo-chinazolinica, apportando opportune modifiche a livello delle posizioni 2 e 5 di tali scaffolds allo scopo di ottenere molecole attive come analgesici, antiinfiammatori ed antiaggreganti. La maggior parte di essi mostra un'ottima azione antiaggregante in vitro, evidenziando un profilo “ASA-like” con una rilevante inibizione dell'aggregazione piastrinica AA-indotta, probabilmente dovuta ad un'inibizione forte ma non selettiva, delle cicloossigenasi 1 e 2. Studi farmacologici successivi hanno poi mostrato che alcuni di questi composti possiedono anche un'azione antitrombotica in vivo.
2. ***derivati pirazolo[3,4-b]piridinici quali agenti antagonisti dei recettori adenosinici.*** Sono state sintetizzate molecole a struttura pirazolo[3,4-b]piridinica (strutturalmente analoghe a Tracazolato, Etazolato e Cartazolato, noti antagonisti del recettore A1 adenosinico) alcune delle quali sono risultate ottimi ligandi ad azione antagonista per il recettore A1 adenosinico, sia bovino sia umano (K_i nel range 6-10 nM); tali composti inoltre sono estremamente selettivi, essendo praticamente inattivi sui recettori

A2A ed A3. Per razionalizzare le relazioni struttura-attività in questa classe di pirazolo-piridine è stato inoltre costruito un modello 3D-QSAR risultato utile per la predizione e l'ottimizzazione dell'attività di nuove molecole pirazolo-piridiniche. E' stata quindi pubblicata una review sui ligandi, sia ad azione agonista sia antagonista, per il recettore A1 adenosinico.

3. ***derivati pirazolo[3,4-d]pirimidinici inibitori di tirosina chinasi dotati di attività antiproliferativa***. Sono state preparate molecole a struttura pirazolo[3,4-d]pirimidinica, variamente sostituite nelle posizioni N1, C4 e C6, che hanno mostrato attività antiproliferativa in differenti linee cellulari (che sovraesprimono la tirosina chinasi Src) di tumori solidi (cellule A431, 8701-BC, SaOS-2, PC3, ARO, TT, MZ-CRC-1, SH-SY5Y). Alcune di queste molecole inoltre bloccano la proliferazione di tre linee cellulari leucemiche (K-562, KU-812 e MEG-01) che sovraesprimono il gene Bcr-Abl, agente eziologico della leucemia mieloide cronica. Tali molecole agiscono inibendo la fosforilazione di Src e Abl ed inoltre inducono apoptosi, determinata con il test del PARP ("Poly-ADP-Ribose-Polymerase"), tramite inibizione nel gene antiapoptotico BCL-2. I risultati ottenuti dagli studi modellistici hanno fornito informazioni fondamentali per la sintesi di molecole a struttura pirazolo-pirimidinica dotate di un miglior profilo biologico ed approfonditi studi di ADME (PAMPA, solubilità in acqua, stabilità microsomiale) hanno portato all'identificazione di alcuni prodotti molto promettenti come agenti antileucemici.
4. ***derivati pirazolici che interferiscono con la migrazione dei neutrofili***. Sono state sintetizzate diverse serie di molecole a struttura pirazolica o imidazo-pirazolica risultate in grado di inibire completamente la chemiotassi dei neutrofili, fenomeno che causa molte delle malattie infiammatorie autoimmuni; alcune di queste molecole sono risultate molto selettive, bloccando selettivamente la migrazione IL-8 indotta o quella indotta da fMLP, altre invece mostrano un'ottima azione duale (con IC50 picomolari), inibendo sia la chemotassi indotta da fMLP, sia quella IL-8 indotta rappresentando quindi un buon punto di partenza per la sintesi di nuove molecole ad azione multitarget. Da studi biologici approfonditi è risultato che questi derivati riducono la fosforilazione di alcune chinasi comprese nella banda di peso molecolare tra 50 e 70 KDa. Molte delle molecole sintetizzate sono ad oggi in studio per valutare l'attività anti-angiogenica.
5. ***Derivati della 3-ciclopentilossi-4-metossibenzaldeide inibitori delle fosfodiesterasi 4*** Sono stati sintetizzati derivati della 3-ciclopentilossi-4-metossibenzaldeide analoghi del Rolipram, un noto inibitore della fosfodiesterasi 4 (PDE4). Alcuni dei composti sintetizzati sembrano essere selettivi sull'isoforma PDE4D. In particolare il composto chiamato **GEBR-7b** mostra un profilo farmacologico molto interessante, avendo una buona selettività verso il sottotipo PDE4D3, cosa che lo differenzia dal Rolipram, il quale inibisce indifferentemente tutte le isoforme. Ad oggi, non sono

noti in letteratura altri inibitori delle PDE4D con uguale profilo farmacologico. **GEBR-7b** è stato quindi sottoposto ad ulteriori indagini farmacologiche, ed in diversi test comportamentali eseguiti sia su ratti che su topi, esso migliora l'apprendimento e la memoria spaziale senza peraltro provocare emesi né sedazione, rappresentando quindi un buon punto di partenza per la sintesi di farmaci utili nel trattamento della patologia di Alzheimer.

6. ***derivati a struttura varia ad attività antiinfiammatoria ed analgesica***. Sono stati sintetizzati:

- *derivati 1,3,4-tiadiazolici* risultati ottimi agenti analgesici privi di azione ulcerogena a livello gastrico.
- *derivati benz[g]indazolici* risultati ottimi agenti analgesici (ED50 comprese tra 34 e 41 mg/Kg).

Progetti di ricerca

2011 - 2014

IIRG-11-208306

Grant Alzheimer Association - US

Partecipante