



## Prof. Antonio Macchiarulo

### Attività Didattica e Scientifica 2009-2013.

#### Attività Scientifica

L'attività scientifica del Prof. Antonio Macchiarulo nel quinquennio 2009-2013 è documentata da 40 lavori pubblicati in riviste scientifiche internazionali ad alto indice di impatto e da numerose comunicazioni a congressi nazionali ed internazionali. Questa si è svolta prevalentemente presso il Dipartimento Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Perugia. Il numero di citazioni totali dell'attività scientifica del Prof. Antonio Macchiarulo al 31/12/2013 è pari a 1674 (1535, escludendo le autocitazioni) per un h-index di 21 (dati ripresi da ISI Web of Knowledge, Web of Science).

L'attività di ricerca del Prof. Macchiarulo segue un approccio omogeneo ed integrato con altre discipline scientifiche di tipo farmacologico e biologico, ed è finalizzato a sviluppare le seguenti tematiche: (i) sviluppo ed applicazione di strategie computazionali al disegno di sostanze biologicamente attive; (ii) interpretazione dei risultati ottenuti da saggi biologici di serie di composti sintetizzati sulla base del disegno razionale; (iii) delineazione di rapporti attività-struttura di composti chimici; (iv) caratterizzazione di nuovi bersagli macromolecolari attraverso metodologie computazionali.

#### Finanziamenti per la Ricerca.

European Research Council (ERC), PRIN-2012, TES pharma, Intercept.

#### Pubblicazioni

1. *Macchiarulo A, Camaioni E, Nuti R, Pellicciari R. Highlights at the gate of tryptophan catabolism: a review on the mechanisms of activation and regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), a novel target in cancer disease. Amino Acids. 2009 Jul; 37(2):219-29.*

2. Natalini B, Sardella R, Camaioni E, *Macchiarulo A*, Gioiello A, Carbone G, Pellicciari R. **Derived chromatographic indices as effective tools to study the self-aggregation process of bile acids.** *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2009 Nov 1; 50(4):613-21.
3. Filosa R, Carmela Fulco M, Marinozzi M, Giacchè N, *Macchiarulo A*, Peduto A, Massa A, de Caprariis P, Thomsen C, Christoffersen CT, Pellicciari R. **Design, synthesis and biological evaluation of novel bicyclo[1.1.1]pentane-based omega-acidic amino acids as glutamate receptors ligands.** *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17(1):242-50.
4. *Macchiarulo A*, Nuti R, Eren G, Pellicciari R. **Charting the Chemical Space of Target Sites: Insights into the Binding Modes of Amine and Amidine Groups.** *J. Chem. Inf. Model.* 2009, Apr;49(4):900-12.
5. Natalini B, Sardella R, Carbone G., *Macchiarulo A*, Pellicciari R. **The effect of the copper(II) salt anion in the Chiral Ligand-Exchange Chromatography of amino acids.** *Analytica Chimica Acta.* 2009, 638(2), 225-233.
6. *Macchiarulo A.*, Pellicciari R. **MDM2/MDMX Inhibitor Peptide - WO2008106507.** *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2009, 19(5), 721-726.
7. Carotti A., *Macchiarulo A.*, Giacchè N., Pellicciari R. **Targeting the Conformational Transitions of MDM2 and MDMX: Insights into Key Residues Affecting p53 Recognition.** *Proteins.* 2009, Apr 28; 77(3):524-535.
8. Formentini L, *Macchiarulo A*, Cipriani G, Camaioni E, Rapizzi E, Pellicciari R, Moroni F, Chiarugi A. **Poly(ADP-ribose) catabolism triggers AMP-dependent mitochondrial energy failure.** *J. Biol. Chem.* 2009, 284(26), 17668-76.
9. Fringuelli R, Giacchè N, Milanese L, Cenci E, *Macchiarulo A*, Vecchiarelli A, Costantino G, Schiaffella F. **Bulky 1,4-benzoxazine derivatives with antifungal activity.** *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17(11), 3838-46.
10. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, *Macchiarulo A*, Yamamoto H, Matak C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. **TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis.** *Cell Metab.* 2009, 10(3):167-77.
11. Bellocchi D, *Macchiarulo A*,\* Carotti A, Pellicciari R. **Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (QM/MM) Modeling of the Irreversible Transamination of L-Kynurenine to Kynurenic Acid: The Round Dance of Kynurenine Aminotransferase II.** *Biochim Biophys Acta.* 2009, 1794(12), 1802-12.

12. Moretti S, De Falco V, Tamburrino A, Barbi F, Tavano M, Avenia N, Santeusanio F, Santoro M, Macchiarulo A,\* Puxeddu E.\* **Insights into the molecular function of the inactivating mutations of B-Raf involving the DFG motif.** *Biochim Biophys Acta*. 2009, 1793(11):1634-45.
13. Macchiarulo A,\* Thornton J.M., Nobeli I.\* **Mapping Human Metabolic Pathways in the Small Molecule Chemical Space.** *J. Chem. Inf. Model*. 2009, 49(10):2272-89.
14. Pellicciari R., Gioiello A., Macchiarulo A., Thomas C., Rosatelli E., Natalini B., Sardella R., Pruzanski M., Roda A., Pastorini E., Schoonjans K., Auwerx J. **Discovery of 6 $\alpha$ -Ethyl-23(S)-methylcholic Acid (S-EMCA, INT-777) as a Potent and Selective Agonist for the TGR5 Receptor, a Novel Target for Diabesity.** *J Med Chem*. 2009, 52(24):7958-61.
15. Mancini F, Di Conza G, Monti O, Macchiarulo A, Pellicciari R, Pontecorvi A, Moretti F. **Puzzling over MDM4-p53 network.** *Int J Biochem Cell Biol*. 2010. 2010 Jul;42(7):1080-3.
16. Natalini B, Sardella R, Giacchè N, Palmiotto S, Camaioni E, Marinozzi M, Macchiarulo A, Pellicciari R. **Chiral ligand-exchange separation and resolution of extremely rigid glutamate analogs: 1-aminospiro[2.2]pentyl-1,4-dicarboxylic acids.** *Anal Bioanal Chem*. 2010 Jul;397(5):1997-2011.
17. Zhou T, Zhang Y, Macchiarulo A, Yang Z, Cellanetti M, Coto E, Xu P, Pellicciari R, Wang L. **Novel polymorphisms of nuclear receptor SHP associated with functional and structural changes.** *J Biol Chem*. 2010 Aug 6;285(32):24871-81.
18. Dezi C, Carotti A, Magnani M, Baroni M, Padova A, Cruciani G, Macchiarulo A,\* Pellicciari R. **Molecular Interaction Fields and 3D-QSAR Studies of p53-MDM2 Inhibitors Suggest Additional Features of Ligand-Target Interaction.** *J Chem Inf Model*. 2010 Aug 23;50(8):1451-65.
19. Cellanetti M, Gunda V, Wang L, Macchiarulo A,\* Pellicciari R. **Insights into the binding mode and mechanism of action of some atypical retinoids as ligands of the small heterodimer partner (SHP).** *J Comput Aided Mol Des*. 2010 Nov;24(11):943-56.
20. Natalini B, Giacchè N, Sardella R, Ianni F, Macchiarulo A, Pellicciari R. **Computational studies for the elucidation of the enantiomer elution order of amino acids in chiral ligand-exchange chromatography.** *J Chromatogr A*. 2010 Nov 26;1217(48):7523-7.
21. Macchiarulo A,\* Giacchè N, Mancini F, Puxeddu E, Moretti F, Pellicciari R. **Alternative strategies for targeting mouse double minute 2 activity with small molecules: novel patents on the horizon?** *Expert Opin Ther Pat*. 2011 Mar;21(3):287-94.

22. Gioiello A, Macchiarulo A, Carotti A, Filipponi P, Costantino G, Rizzo G, Adorini L, Pellicciari R. **Extending SAR of bile acids as FXR ligands: Discovery of 23-N-(carbocinnamyloxy)-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-6 $\alpha$ -ethyl-24-nor-5 $\beta$ -cholan-23-amine.** *Bioorg Med Chem.* 2011; 19(8): 2650-8
23. Antimo Gioiello, Paola Sabbatini, Emiliano Rosatelli, Antonio Macchiarulo, Roberto Pellicciari. **Divergent and stereoselective synthesis of dafachronic acids.** *Tetrahedron.* 2011, 67 (10), 1924-1929.
24. Antonio Macchiarulo,\* Nicola Giacchè, Andrea Carotti, Fabiola Moretti and Roberto Pellicciari. **Expanding the horizon of chemotherapeutic targets: From MDM2 to MDMX (MDM4).** *Med. Chem. Commun.*, 2011, 2, 455-465.
25. Roberto Pellicciari, Emidio Camaioni, Adam M. Gilbert, Antonio Macchiarulo, Jack A. Bikker, Falgun Shah, Joel Bard, Gabriele Costantino, Antimo Gioiello, Graeme M. Robertson, Paola Sabbatini, Francesco Venturoni, Paride Liscio, Andrea Carotti, Daniele Bellocchi, Andrea Cozzi, Andrew Wood, Cathleen Gonzales, Margaret M. Zaleska, John W. Ellingboe and Flavio Moroni. **Discovery and characterization of novel potent PARP-1 inhibitors endowed with neuroprotective properties: From TIQ-A to HYDAMTIQ.** *Med. Chem. Commun.*, 2011, 2, 559-565.
26. Marcotullio, M.C.; Messina, F.; Curini, M.; Macchiarulo, A.; Cellanetti, M.; Ricci, D.; Giamperi, L.; Bucchini, A.; Minelli, A.; Mierla, A.L.; Bellezza, I. **Protective Effects of Commiphora erythraea Resin Constituents Against Cellular Oxidative Damage.** *Molecules* 2011, 16, 10357-10369.
27. Elisabet Wahlberg, Tobias Karlberg, Ekaterina Kouznetsova, Natalia Markova, Antonio Macchiarulo, Ann-Gerd Thorsell, Ewa Pol, Åsa Frostell, Torun Ekblad, Delal Öncü, Björn Kull, Graeme Michael Robertson, Roberto Pellicciari, Herwig Schüler, and Johan Weigelt. **Family wide chemical profiling and structural analysis of PARP and Tankyrase inhibitors.** *Nat. Biotechnol.* 2012, Feb 19;30(3):283-8 [highlighted in the section News and Views of the same journal issue (Jones P.; Profiling PARP Inhibitors. *Nat Biotechnol.* 2012 Mar 7;30(3):249-50)].
28. Marinozzi M, Carotti A, Sansone E, Macchiarulo A, Rosatelli E, Sardella R, Natalini B, Rizzo G, Adorini L, Passeri D, De Franco F, Pruzanski M, Pellicciari R. **Pyrazole[3,4-e][1,4]thiazepin-7-one derivatives as a novel class of Farnesoid X Receptor (FXR) agonists.** *Bioorg Med Chem.* 2012 Jun 1;20(11):3429-45.
29. Daidone F, Montioli R, Paiardini A, Cellini B, Macchiarulo A, Giardina G, Bossa F, Borri Voltattorni C. **Identification by virtual screening and in vitro testing of human DOPA decarboxylase inhibitors.** *PLoS One.* 2012;7(2):e31610.

30. Gokcen Eren, Antonio Macchiarulo and Erden Banoglu. **From Molecular Docking to 3D-Quantitative Structure-Activity Relationships (3D-QSAR): Insights into the Binding Mode of 5-Lipoxygenase Inhibitors.** *Mol. Inf.* 2012, 3(2), 123-134.
31. Roberto Pellicciari, Antimo Gioiello, Paola Sabbatini, Francesco Venturoni, Roberto Nuti, Carolina Colliva, Giovanni Rizzo, Luciano Adorini, Mark Pruzanski, Aldo Roda, and Antonio Macchiarulo. **Avicholic Acid: A Lead Compound from Birds on the Route to Potent TGR5 Modulators.** *ACS Med. Chem. Lett.*, 2012, 3 (4), pp 273–277
32. Sardella R, Macchiarulo A, Carotti A, Ianni F, Rubiño ME, Natalini B. **Chiral mobile phase in ligand-exchange chromatography of amino acids: Exploring the copper(II) salt anion effect with a computational approach.** *J Chromatogr A.* 2012, 1269, 316-24. doi: 10.1016/j.chroma.2012.08.018.
33. Chiara Custodi, Roberto Nuti, Tudor I. Oprea, Antonio Macchiarulo.\* **Fitting the Complexity of GPCRs Modulation into Simple Hypotheses of Ligand Design.** *J Mol Graph Model.* 2012, 38, 70-81. doi: 10.1016/j.jmgm.2012.07.002.
34. Antimo Gioiello, Emiliano Rosatelli, Roberto Nuti, Antonio Macchiarulo, Roberto Pellicciari. **Patented TGR5 Modulators: a Review (2006 – present).** *Expert Opin Ther Pat.* 2012, 22(12), 1399-414.
35. Antonio Macchiarulo,\* Andrea Carotti, Marco Cellanetti, Roccaldò Sardella, Antimo Gioiello. **Navigations of Chemical Space to Further the Understanding of Polypharmacology in Human Nuclear Receptors.** *Med. Chem. Commun.*, 2013, 4(1), 216-227.
36. Antolin AA, Carotti A, Nuti R, Hakkaya A, Camaioni E, Mestres J, Pellicciari R, Macchiarulo A.\* **Exploring the effect of PARP-1 flexibility in docking studies.** *J Mol Graph Model.* 2013, 45, 192-201.
37. Sabbatini P, Filipponi P, Sardella R, Natalini B, Nuti R, Macchiarulo A, Pellicciari R, Gioiello A. **Synthesis and quantitative structure-property relationships of side chain-modified hydoxycholeic acid derivatives.** *Molecules.* 2013, 18(9), 10497-513.
38. Ekblad T, Camaioni E, Schüler H, Macchiarulo A.\* **PARP inhibitors: polypharmacology versus selective inhibition.** *FEBS J.* 2013, 280(15), 3563-75.
39. Liscio P, Camaioni E, Carotti A, Pellicciari R, Macchiarulo A.\* **From polypharmacology to target specificity: the case of PARP inhibitors.** *Curr Top Med Chem.* 2013, 13(23), 2939-54.
40. Antonio Macchiarulo,\* Charles Thomas, Thijs W.H. Pols, Roberto Nuti, Cristina Ferrari, Nicola Giacchè, Francesca De Franco, Antimo Gioiello, Mark Pruzanski, Johan Auwerx,

Kristina Schoonjans, Roberto Pellicciari. **Probing the Binding Site of Bile Acids in TGR5**. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2013, 4 (12), pp 1158-1162.

### Comunicazioni su Invito a Seminari, Congressi e Scuole Nazionali ed Internazionali.

1. **Antonio Macchiarulo**. *Protein-Protein Interactions as Druggable Targets*. Dipartimento di Scienze Biochimiche "A. Rossi-Fanelli", " Università degli Studi di Roma La Sapienza (Italy). Febbraio 2009.
2. **Antonio Macchiarulo**. **Moderatore Tavola Rotonda: Nuove Prospettive Terapeutiche nella Neurodegenerazione**. Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica, III° Meeting-Workshop. 13-14 Febbraio 2009, Il Ciocco, Castelvecchio Pascoli (LU) (Italy).
3. **Antonio Macchiarulo**. *The Human Metabolome in the Chemical Space*. Gillespie Centre, Clare College, Cambridge (UK). Giugno 2009.
4. **Antonio Macchiarulo**. *Voyages into the Chemical Space of Human Metabolome and Beyond*. VII European Workshop in Drug Design, 24-30 May 2009, Certosa di Pontignano, Siena (Italy).
5. **Antonio Macchiarulo**, Marco Cellanetti, Roberto Pellicciari. *Combining Homology Modeling, Docking and Molecular Dynamic Simulations to Study the Binding Mode and Mechanism of Action of Ligands to the Small Heterodimer Partner (SHP)*. XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana. 05-10 July 2009. Sorrento (Italy).
6. **Antonio Macchiarulo**, Laura Amori, Daniele Bellocchi, Emidio Camaioni, Andrea Carotti, Alberto Chiarugi, Gabriele Costantino, Maura Marinozzi, Roberto Nuti, Francesco Venturoni, Robert Schwarcz, Flavio Moroni and Roberto Pellicciari. *Exploring Ligand Recognition in the Kynurenine Pathway to Advance the Medicinal Chemistry of Kynurenines*. 12° Meeting of the International Society for Tryptophan Research (ISTRY). 9-11 July 2009, Florence (Italy).
7. **Antonio Macchiarulo**. *Tackling the Challenges of small Molecule for Protein-Protein Interaction – the Case of p53/MDM2 Inhibitors*. Vienna Summer School on Drug Design. 13-18 September 2009. Vienna (Austria).
8. **Antonio Macchiarulo**, Chiara Custodi, Roberto Nuti, Tudor Oprea, Roberto Pellicciari. *Recovering Design Strategies of GPCRs Modulators from Explorations of the Chemical Space*. 18<sup>th</sup> EuroQSAR Symposium. 19-24 September 2010. Rhodes (Greece)
9. **Antonio Macchiarulo**. *Alternative Strategies to Target p53/MDM2-MDMX Interactions*. Institute of Cell Biology and Neurobiology – CNR, Rome (Italy). Maggio 2011.

10. **Antonio Macchiarulo**, Marco Cellanetti, Andrea Carotti, Roberto Pellicciari. *Furthering the Understand of Polypharmacology in Nuclear Receptor Superfamily*. XXIV Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana. 11-16 September 2011. Lecce (Italy).
11. **Antonio Macchiarulo**. *Sailing the Chemical Space for Polypharmacology*. Vienna Summer School on Drug Design. 11-16 September 2011. Vienna (Austria).
12. **Antonio Macchiarulo**. *Approaches to Investigate the Polypharmacology of Nuclea Receptors*. Centro di ricerche Servier, Parigi (France). Aprile 2012.
13. **Antonio Macchiarulo**. *From Target Specificity to Targeted Polypharmacology. Special Interest Symposium: ADP-ribosylation in Signalling Events. The EMBO Meeting 2012*. 22-25 September 2012. Nice (France).
14. **Antonio Macchiarulo**. *Targeting DAF-12 for Novel Therapeutic Opportunities in Parasitic Nematode Diseases*. Centro di ricerche IRBM – Pomezia (Italy). Aprile 2013.
15. **Antonio Macchiarulo**. *Innovative Approaches to Target Discovery and Validation in Drug Discovery*. Università di Genova, ISSUGE, Ottobre 2013.

## Attività Didattica

L'attività didattica del Prof. Macchiarulo nel quinquennio 2009-2013 si è svolta nei corsi di laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche e Biotecnologie Farmaceutiche, presso la Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Perugia. Si riporta di seguito un sommario dei corsi di insegnamento tenuti dal Prof. Antonio Macchiarulo.

### **Anno Accademico 2009-2010:**

*Chimica Farmaceutica III (6 CFU)*, presso il corso di Laurea in C.T.F. della Facoltà di Farmacia dell'Università di Perugia.

*Elementi di Chimica Genomica (3 CFU)*, presso il corso di Laurea Specialistica in Biotecnologie Farmaceutiche, della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Perugia.

*Biologia dei Sistemi e Scoperta di Nuovi Farmaci (3 CFU)*, presso il corso di Laurea Specialistica in Biotecnologie Farmaceutiche, della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Perugia.

### **Anno Accademico 2010-2011:**

*Chimica Farmaceutica III (6 CFU)*, presso il corso di Laurea in C.T.F. della Facoltà di Farmacia dell'Università di Perugia.

### **Anno Accademico 2011-2012:**

*Chimica Farmaceutica III (6 CFU)*, presso il corso di Laurea in C.T.F. della Facoltà di Farmacia dell'Università di Perugia.

*Chimica Farmaceutica Avanzata (6 CFU)*, presso il corso di Laurea Specialistica in Biotecnologie Farmaceutiche, della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Perugia.

**Anno Accademico 2012-2013:**

*Chimica Farmaceutica III (6 CFU)*, presso il corso di Laurea in C.T.F. della Facoltà di Farmacia dell'Università di Perugia.

*Chimica Farmaceutica Avanzata (6 CFU)*, presso il corso di Laurea Specialistica in Biotecnologie Farmaceutiche, della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Perugia.