

### **Curriculum professionale**

Successivamente al conseguimento della laurea in Chimica presso l'Università di Camerino, il prof. Mario Giannella ha usufruito, presso l'istituto di Chimica Organica e Farmaceutica della medesima Università, di una borsa di studio del CNR per il periodo 1.9.1964-31.10.1964, occupando in seguito, per incarico, un posto di assistente alla cattedra di Chimica Farmaceutica e Tossicologica presso la Facoltà di Farmacia fino al 22.9.1965.

Dopo aver adempiuto agli obblighi militari in qualità di ufficiale nell'arma dell'Aeronautica, nel periodo 1.1.1967-5.11.1967 è stato assistente incaricato alla cattedra di Chimica Organica della facoltà di Scienze dell'Università di Camerino e dal 6.11.1967 al 31.10.1980 assistente ordinario. Dal 1° novembre del medesimo anno è stato nominato, in seguito a concorso nazionale, professore straordinario di Esercitazioni di Chimica Farmaceutica e Tossicologica presso la facoltà di Farmacia della medesima Università e quindi professore ordinario dal 25.11.1983; per concorso interno si è quindi trasferito dal 1° novembre 1985 sulla cattedra di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, sempre nella Facoltà di Farmacia.

Nel corso della carriera è stato Rettore dell'Università di Camerino dal 1983 al 1996 e successivamente, dal 15 novembre 1996 al 30 ottobre 1999 direttore del dipartimento di Scienze Chimiche della medesima Università. Ha inoltre ricoperto la carica di sindaco della città di Camerino nel quinquennio 1999-2004.

In pensione dal 1° novembre 2011 per raggiunti limiti di età, prosegue in qualità di professore emerito di Chimica Farmaceutica l'attività di ricerca e di didattica mantenendo per contratto l'insegnamento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I per il corso di laurea in CTF.

### **Attività didattica**

Nell'Università di Camerino è stato incaricato di "Chimica Farmaceutica Applicata" per il corso di laurea in CTF nell'a.a. 1967/68; di "Chimica Farmaceutica e Tossicologica I" per il corso di laurea in Farmacia negli a.a. 1968/69 e 1969/70; di "Analisi Chimica Farmaceutica I" per il corso di laurea in CTF negli a.a. 1970/71 e 1971/72; di "Chimica Farmaceutica" per il corso di laurea in Chimica dall'a.a. 1971/72 all'a.a. 1981/82.

Ha tenuto inoltre, durante gli a.a. 1980/81 e 1981/82, l'insegnamento sdoppiato di "Chimica Farmaceutica e Tossicologica I", corso a comune per gli studenti di Farmacia e CTF, ai sensi degli art. 7 e 9 del D.P.R. 382 dell'11 luglio 1980. Nell'a.a. 1982/83 ha assunto la responsabilità dell'insegnamento di Esercitazioni di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I (Analisi Qualitativa) per il corso di laurea in Farmacia; tale insegnamento è stato svolto anche negli a.a. 1983/84 e 1984/85. Dall'anno accademico successivo è divenuto titolare dell'insegnamento di "Chimica Farmaceutica e Tossicologica I" per il corso di laurea in CTF svolto fino al pensionamento. La titolarità di tale insegnamento è tuttora mantenuta per contratto.

Inoltre dall'a.a. 1996/97 fino all'a.a. 2008/09 ha tenuto, presso la Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera della Facoltà di Farmacia, il corso di "Chimica Farmaceutica e Tossicologica, 1° modulo didattico: Farmaci diretti ai recettori e ai canali ionici". Negli anni accademici successivi e fino al pensionamento, sempre presso la Scuola di Specializzazione, gli è stato conferito l'affidamento di "Terapia antibiotica, AIDS, SNC, CARD."

Nel corso di laurea in CTF gli sono stati conferiti negli a.a. 2008/09 e nel biennio successivo gli affidamenti di "Impostazione metodologica della ricerca farmaceutica" e di "Chimica dei recettori". Infine, nel corso di laurea in Informazione Scientifica sul Farmaco (indirizzo Tossicologico Sperimentale) ha coperto negli a.a. 2006/07 e 2007/08 l'insegnamento di Analisi Chimico Tossicologica II.

### **Attività di ricerca**

Il prof. Mario Giannella ha svolto attività di ricerca nel campo della chimica farmaceutica occupandosi nei suoi primi lavori della sintesi di nuovi carbammati e tiosemicarbazoni a potenziale attività antivirale. Successivamente, sulla base delle esperienze maturate sulla sintesi di derivati 1,2-benzisossazolici a partire dalle corrispondenti 4-idrossicumarine, è stata esaminata la possibilità di simulare con tale struttura una serie di molecole biologicamente attive a nucleo indolico quali serotonina, triptofano, triptamina ed acido 3-indolacetico.

L'interesse si è poi spostato verso lo studio delle caratteristiche molecolari dei vari sottotipi del recettore muscarinico con la preparazione di numerosi derivati ciclopentanici ed ossatolanici. Un proficuo approfondimento di tali tematiche è stato fatto nel corso del soggiorno presso il laboratorio del prof. Eugster dell'Università di Zurigo, compiuto nel secondo semestre del 1975.

In collaborazione con il prof. Belleau della McGill University di Montreal è stata avviata una ulteriore linea di ricerca riguardante la preparazione di antagonisti  $\alpha_1$ -adrenergici, strutturalmente correlati al noto antagonista WB4101. Tramite l'esecuzione di opportune modifiche razionalmente progettate è stato possibile esaltare la selettività dei prodotti finali verso il sottotipo recettoriale  $\alpha_{1D}$ -adrenergico di cui è stato dimostrato il coinvolgimento nella modulazione dell'apoptosi e nella proliferazione di cellule tumorali prostatiche umane (PC3). Inoltre, la risoluzione di alcune sostanze racemiche ha permesso di ottenere le relative forme enantiomeriche agenti da potenti agonisti 5-HT<sub>1A</sub> serotoninergici e di evidenziare i requisiti stereochimici invertiti dei siti di legame dei corrispondenti recettori rispetto a quelli  $\alpha_1$ -adrenergici.

Numerosi ligandi caratterizzati da un chiaro profilo 5-HT<sub>1A</sub> serotoninergico e perciò attivi come efficaci antidepressivi sono stati preparati anche utilizzando l'imidazolina 2-sostituita come struttura di supporto. Particolarmente interessante è risultata la ciclometilina che, oltre all'agonismo 5-HT<sub>1A</sub> serotoninergico manifesta anche un potente agonismo  $\alpha_{2C}$ -adrenergico ed antagonismo  $\alpha_{2A}$ -adrenergico, caratteristiche queste ultime, che conferiscono un'elevata capacità di contrastare e prevenire la dipendenza da morfina (allifenilina) (studi in collaborazione col dott. Paris, Istituto Louis Bugnard, Tolosa). Pertanto, la multifunzionalità rende tale composto potenzialmente molto utile nel trattamento dell'abuso da oppioidi. Inoltre, tramite opportune modifiche chimiche, è stato possibile ottenere nuovi derivati imidazolinici che, attivando sia i recettori 5-HT<sub>1A</sub> serotoninergici che i tre sottotipi  $\alpha_2$ -adrenergici, riducono in modo rilevante il dolore neuropatico.

L'imidazolina 2-sostituita si è dimostrata uno scaffold particolarmente versatile nella costruzione di molecole biologicamente attive; infatti, a secondo della natura del sostituente, sono stati ottenuti un efficace agente nicotinic come l'azanicotina (studi in collaborazione con il prof. Glennon, Virginia Università di Richmond) o un selettivo inibitore delle MAO-A periferiche ma non di quelle cerebrali (amifuralina) (studi in collaborazione con il prof. Parini, Inserm, Tolosa). Inoltre è stato possibile discriminare l'interazione con i siti di legame I<sub>1</sub>-imidazolinici da quelli I<sub>2</sub>-imidazolinici (studi in collaborazione col prof. Bousquet dell'Università Louis Pasteur di Strasburgo) con l'ottenimento nel primo caso di efficaci agenti ipotensivi e nel secondo di ligandi capaci di esaltare l'analgesia mediata dalla morfina e di contrastarne la tolleranza (es. fenizolina).

Come spesso accade nella ricerca farmaceutica, fattori come la selettività, la potenza, la biodisponibilità, la ridotta tossicità hanno orientato lo studio verso l'esplorazione di altri sistemi biologici. Questo è avvenuto con lo spipetiano, agente come potente e selettivo  $\alpha_1$ -antagonista e con alcuni derivati mostranti un interessante profilo di agonismo parziale di bassa efficacia intrinseca e di antagonismo D<sub>4</sub>-dopaminergico.

In conclusione l'insieme delle ricerche svolte ha condotto alla caratterizzazione di molecole divenute modello di studi successivi come la deoxamuscara e il demox (agonisti muscarinici), l'omoazanicotina (agonista nicotinic), il fendiossano e il mefendiossano (antagonisti  $\alpha_1$ -adrenergici), la bifenilina (agonista  $\alpha_2$ -adrenergico), la m-nitrobifenilina (selettivo agonista  $\alpha_{2C}$ -adrenergico), la ciclometilina (antagonista  $\alpha_{2A}$ -adrenergico, agonista  $\alpha_{2C}$ -adrenergico e 5-HT<sub>1A</sub> serotoninergico) e l'amifuralina (inibitore MAO). Per la loro affinità e selettività alcune di queste molecole sono entrate nel catalogo dei prodotti chimici 2004-05 della Sigma e cioè "Benazoline oxalate salt" (p. 251) e "Metrazoline" (p. 1329) e in quello 2010-11 della Tocris (m-nitrobifenilina, n. 2948).

La produzione scientifica complessiva comprende oltre 100 lavori, la maggior parte dei quali pubblicati su riviste internazionali altamente qualificate ed altrettante comunicazioni a congresso.

## Finanziamenti

Il prof. Mario Giannella è stato titolare di vari finanziamenti di ricerca da parte del CNR (progetto Finalizzato "Chimica Fine") e del MIUR (responsabile scientifico dell'Unità di Ricerca locale nell'ambito dei programmi di Ricerca Scientifica di Rilevante Interesse Nazionale):

-anno 1997, coordinatore scientifico prof. Vincenzo Tortorella, università di Bari, del programma "Progettazione, sintesi e valutazione biologica di nuovi farmaci".

-anno 1999, coordinatore scientifico prof. Fulvio Gualtieri, università di Firenze, del programma "Approccio chimico allo studio dei recettori dei neurotrasmettitori".

-anno 2001; coordinatore scientifico prof. Fulvio Gualtieri, del programma "La chimica farmaceutica dei recettori dei neurotrasmettitori. Progettazione, sintesi e valutazione farmacologica preliminare di sostanze utili alla caratterizzazione dei recettori e allo sviluppo di farmaci per le patologie ad essi correlate".

-anno 2003; coordinatore scientifico prof. Fulvio Gualtieri, del programma "La chimica farmaceutica dei recettori dei neurotrasmettitori. Progettazione, sintesi e valutazione farmacologica preliminare di sostanze utili alla caratterizzazione dei recettori ed allo sviluppo di farmaci per le patologie ad essi correlate".

-anno 2005; coordinatore scientifico prof. Fulvio Gualtieri, del programma “Nuovi ligandi e modulatori per la caratterizzazione dei neurorecettori e per il trattamento delle relative disfunzioni”

-anno 2007; coordinatore scientifico prof. Fulvio Gualtieri, del programma “I sistemi recettoriali dei neurotrasmettitori: progettazione e sintesi di molecole utili per la loro caratterizzazione e modulazione e per il trattamento delle relative disfunzioni”.

-anno 2009; coordinatore scientifico prof. Carlo Melchiorre, università di Bologna, del programma “Nuovi ligandi portanti strutture biologicamente accreditate diretti a bersagli coinvolti nel morbo di Alzheimer e nelle disfunzioni cognitive”.

E' stato inoltre titolare di due contratti di ricerca stipulati con l'ADIR (Francia) su “Synthesis of peripheral MAO Inhibitors” (1999) e su “Synthesis of Sigma Ligands” (2000).

Inoltre è stato assegnatario di due contributi della Fondazione CARIMA: il primo di lire 230 milioni assegnato il 3.7.1998 per l'acquisto di un Microfisiometro Cytosensor della Molecular Devices e dell'attrezzatura connessa per lo svolgimento di esperimenti con colture cellulari; il secondo di lire 36 milioni per lo svolgimento di una ricerca di nuovi farmaci potenzialmente utili nella terapia del dolore. Finanziamenti per studi riguardanti il “pathway Wnt” sono stati ottenuti per complessivi 235.000 € anche dalla Fondazione Monte dei Paschi di Siena nei bandi n. 6 del 2005, n. 8 del 2006, n. 10 del 2008, n. 12 del 2009 e n. 14 del 2010. Infine n. 6 contratti di ricerca sono stati stipulati con il centro di Ricerche Siena Biotech per complessivi 120.000 €

### **Attività convegnistica**

Insieme agli altri componenti del proprio gruppo di ricerca ha curato l'organizzazione (oltre a far parte del comitato scientifico) del simposio internazionale sulla Chimica dei Recettori che si svolge a Camerino ogni tre anni a partire dal 1978 e divenuto, dopo il gemellaggio con i convegni di Limassol (Cipro) e Noordwijkerhout (Olanda), uno dei principali appuntamenti internazionali del settore. La storia di questi convegni e l'evoluzione della “Receptorology” negli anni 1978-2013 sono state descritte nel lavoro redatto in collaborazione con il prof. Angeli e pubblicato nella rivista *In Silico Pharmacology* **2013**, 1:21.

Nell'ambito di queste iniziative convegnistiche ha collaborato alla edizione dei proceedings finali editi dalla Elsevier di Amsterdam nella collana Pharmacochimistry Library, rispettivamente negli anni 1979 (Recent Advances in Receptor Chemistry), 1984 (Highlights in Receptor Chemistry), 1988 (Recent Advances in Receptor Chemistry) e 2000 (Receptor Chemistry Towards the Third Millennium). Nel 1983 ha anche collaborato all'organizzazione della III Scuola di Chimica Farmaceutica avente per oggetto lo studio della chimica dei recettori.

### **Attività editoriale**

Per l'Enciclopedia della Chimica, Uses Edizioni Scientifiche Firenze, ha curato la stesura della voce “Industria Farmaceutica” riportata nel V volume alle pagine 219-224.

Insieme al prof. Gualtieri, ha curato la stampa dell'articolo “La chimica dei recettori nella Medicinal Chemistry” apparso su *Cronache Farmaceutiche*, 1979, XXII, p. 130-136.

Insieme al prof. Gualtieri, ha curato la redazione del capitolo riguardante i derivati 1,2-benzisossazolici nella collana “The Chemistry of Heterocyclic Compounds” 1998, della John Wiley & Sons (vol. 49, Part 2, anno 1999, pagine 1-122).

Insieme alla prof.ssa Wilma Quaglia, facente parte del medesimo gruppo di ricerca, ha provveduto alla stampa del volume “I recettori adrenergici” (1998) nell'ambito della collana, diretta dal prof. Carlo Melchiorre, sulla Chimica Farmaceutica dei Recettori, edita dalla CLUEB di Bologna.

Ha curato la stesura del terzo capitolo “Caratteristiche strutturali e attività biologica” pagine 35-59, del volume Chimica Farmaceutica di A. Gasco, F. Gualtieri e C. Melchiorre, Casa Editrice Ambrosiana, 2015.

In collaborazione con gli altri componenti il gruppo di ricerca e di un paio di farmacologi dell'Università di Camerino ha curato la stesura del capitolo 4 “4WD to Travel Inside the 5-HT<sub>1A</sub> Receptor World” pagine 67-108, all'interno del volume Serotonin. A chemical messenger between all types of living cells, edito da K. F. Shad, Intech 2017.

Camerino, 4 marzo 2019