

## CURRICULUM VITAE

Loretta Lazzarato

Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Via Pietro Giuria, 9, 10125 Torino

Tel. +39 011 6707145

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7100-8593>

E-mail: [loretta.lazzarato@unito.it](mailto:loretta.lazzarato@unito.it)

Loretta Lazzarato ha conseguito la laurea in Chimica presso l'Università degli Studi di Torino nel 1997. Nel 2002 ha conseguito il titolo di Dottore di Ricerca in Chimica del Farmaco. Dal 2003 al 2014 è stato ricercatore di Chimica Farmaceutica presso il Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco dell'Università degli Studi di Torino. Dal 2015 al 2022 è stato professore associato di Chimica Farmaceutica presso il Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco dell'Università degli Studi di Torino. Dal 2022 è professore ordinario di Chimica Farmaceutica presso il Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco dell'Università degli Studi di Torino.

- Dal 2006/2007 al 2010/2011 ha tenuto per affidamento il corso di Analisi dei Medicinali II –II modulo semestrale – Corso B presso il corso di laurea in Farmacia della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Torino.
- Dal 2011/2012 al 2015/2016 ha tenuto per affidamento il corso di Analisi dei Medicinali I –I modulo semestrale – Corso A presso il corso di laurea in Farmacia del Dipartimento di Scienze e Tecnologia del Farmaco dell'Università degli Studi di Torino.
- Dal 2016/2017 tiene per affidamento il corso di Analisi dei Medicinali II- I modulo semestrale presso il corso di laurea in Farmacia del Dipartimento di Scienze e Tecnologia del Farmaco dell'Università degli Studi di Torino.
- Dal 2016/2017 tiene per affidamento il corso di Metodologie Avanzate di Analisi Farmaceutica presso il corso di laurea in Farmacia del Dipartimento di Scienze e Tecnologia del Farmaco dell'Università degli Studi di Torino.
- Dal 2021/2022 tiene per affidamento il corso di Chimica Farmaceutica e Tossicologia I presso il corso di laurea in Farmacia del Dipartimento di Scienze e Tecnologia del Farmaco dell'Università degli Studi di Torino.

Ha partecipato a diversi progetti nazionali e internazionali, i più rilevanti sono riportati di seguito:

- "REARMS, Resistenza Antimicrobica: nuove strategie per combatterla". Progetto finanziato da CRT 2019-2020. PI
- "NEWAIMS: New Antimicrobials to Starve Superbugs". Progetto finanziato dalla Compagnia San Paolo. 2017 – 2020. Partecipante. (Pagina Web del progetto: [www.newaims.unito.it](http://www.newaims.unito.it)).
- "Hydrogen Sulfide in the Vascular inflamm-Aging: role, therapeutic Opportunities and development of novel pharmacological tools for age-related cardiovascular diseases (SVAgO)". Progetto finanziato dal MIUR. Partecipante 2019-2022.

- "STRATAGEM: New diagnostic and therapeutic tools against multidrug resistant tumors". Progetto finanziato da European Collaboration in Science and Technology. Azione COST 17104. Membro supplente del comitato direttivo.

L'attività di ricerca è stata incentrata sulla progettazione, sintesi, caratterizzazione chimico-fisica e farmacologica di derivati polifunzionali in grado di rilasciare ossido di azoto (NO).

Grazie ai molteplici effetti mediati dall'NO in diversi distretti dell'organismo e grazie all'unione di opportune sottostrutture NO-donatrici con altri farmacofori dotati di attività farmacologiche complementari, si sono realizzati:

1. derivati di farmaci antiinfiammatori non steroidei, in cui l'inserimento della struttura NO-donatrice ha portato ad un miglioramento sia del profilo di gastrotossicità, che ne rappresenta l'effetto collaterale più grave, sia ad una potenziata attività antitrombotica.
2. Derivati NO-donatori ad azione antiossidante, in cui il concorso delle due azioni, NO-dipendente ed antiossidante, potrebbe proteggere il sistema cardiovascolare dagli effetti dello stress ossidativo.
3. Derivati di farmaci COX-2 selettivi, in cui l'inserimento della struttura NO-donatrice potrebbe ridurre le complicazioni cardiovascolari, uno dei maggiori problemi dei farmaci COX-2 selettivi in commercio.
4. Derivati bisfosfonici NO-donatori, che, grazie alla presenza della struttura bisfosfonica e della funzione NO-donatrice potrebbero essere prodotti interessanti per il trattamento dell'aterosclerosi e delle disfunzioni ossee.
5. Derivati multitarget con attività antitumorale. Questo obiettivo è stato raggiunto attraverso la progettazione di derivati della doxorubicina in grado di rilasciare NO utilizzando NO-donatori classici e NO-fotodonatori, cioè donatori di NO attivabili dalla luce in grado di rilasciare NO con precisione spaziotemporale regolando il luogo, la durata e l'intensità della radiazione. Allo stesso tempo, sono stati sviluppati derivati polifunzionali ottenuti combinando un fotodonaatore di NO ad appropriati fotosensibilizzatori, cioè derivati caratterizzati da un'elevata selettività verso le cellule tumorali. Questo approccio è alla base della terapia fotodinamica (PDT) che coinvolge la generazione, controllata dalla luce, di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNOS) come l'ossigeno singoletto ( $^1O_2$ ) e l'ossido di azoto (NO), utilizzando adeguati precursori fotochimici non tossici e radiazioni nel campo del visibile. L'effetto citotossico dell'antitumorale o delle ROS, in combinazione con l'azione dell'NO, potrebbe essere una risposta efficace al problema dell'MDR.
6. Sviluppo di potenziali inibitori di  $\beta$ -lattamasi, in vitro e verso ceppi batterici resistenti. L'attività di ricerca, si pone come obiettivo l'individuazione e lo sviluppo di nuove molecole aventi attività antibatterica ad azione diretta o sinergica in grado di contrastare la resistenza antimicrobica.
7. Studio ed inibizione del processo di acquisizione del ferro da parte di *Staphylococcus aureus*, tramite l'individuazione di interferenti del riconoscimento fra emofori batterici ed emoglobina umana. La ricerca si pone come obiettivo l'individuazione di possibili interferenti dell'interazione fra emofori di *S. aureus* ed emoglobina umana, meccanismo che permette l'approvvigionamento di ferro da parte del batterio, e che risulta quindi fondamentale per la sua virulenza. Il progetto si pone come obiettivo lo sviluppo di nuovi antimicrobici che, agendo con un meccanismo differente basato sull'immunità nutrizionale dell'ospite, siano attivi nei confronti di ceppi di *S. aureus* resistenti.

## CURRICULUM VITAE

### Personal data

- Name: Loretta Lazzarato
- Address: Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco - Via Pietro Giuria, 9 - 10125 Torino
- Phone +39 011 6707145
- Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7100-8593>
- E-mail: [loretta.lazzarato@unito.it](mailto:loretta.lazzarato@unito.it)

### Education, training and employment history

In 1997 Loretta Lazzarato obtained the MSc in Chemistry at the University of Torino, Torino, Italy.

In 2002 she obtained the PhD in Drug Chemistry, at the University of Torino, Torino, Italy.

From 2003 to 2014 she was assistant professor at the University of Torino; the research was focused on the design, synthesis, physical-chemical and pharmacological characterization of multitarget drugs able to release nitric oxide (NO).

From 2015 to 2022 she was Associate Professor in Medicinal Chemistry at the University of Turin, Turin, Italy. Since 2022 she's Full Professor in Medicinal Chemistry at the University of Turin, Turin, Italy.

### Academic activities

- 2006/2007 - 2010/2011 she held the course of Drug analysis II - II part - Course B at the degree course in Pharmacy of the Faculty of Pharmacy of the University of Turin.
- 2011/2012 - 2015/2016 she held the course of Drug analysis I – I part – Course A at the degree course in Pharmacy of the Department of Pharmaceutical Science and Technology of the University of Turin studies.
- 2016/2017 – today she held the course of Drug analysis II- I part at the degree course in Pharmacy of the Department of Pharmaceutical Science and Technology of the University of Turin.
- 2016/2017 – today she held the course of Advanced methods in pharmaceutical analysis at the degree course in Pharmacy of the Department of Pharmaceutical Science and Technology of the University of Turin.
- 2021/2022 – today she held the course of Medicinal Chemistry I at the degree course in Pharmacy of the Department of Pharmaceutical Science and Technology of the University of Turin.

### Most recent project funding

She has participated to several national and international project, the last and most relevant are reported hereafter:

- REARM “New strategies to fight antimicrobial resistance”. Project funded by CRT 2019-2020. Principal investigator
- “NEWAIMS: New Antimicrobials to Starve Superbugs”. Project funded by Compagnia San Paolo. 2017 – 2020. Participant. (Project webpage: [www.newaims.unito.it](http://www.newaims.unito.it)).
- “Hydrogen Sulfide in the Vascular inflamm-Aging: role, therapeutic Opportunities and development of novel pharmacological tools for age-related cardiovascular diseases (SVAgO). Project funded by MIUR. 2019-2022. Participant.
- “STRATAGEM: New diagnostic and therapeutic tools against multidrug resistant tumors”. Project funded by European Collaboration in Science and Technology. COST Action 17104.

## Main research interests

The scientific activity of Prof. Lazzarato is mainly based on the design, synthesis, physical-chemical and pharmacological characterization of multitarget drugs able to release nitric oxide (NO). The research activity was directed largely towards the use of the pharmacochemical hybridization; with the application of this technique were obtained new classes of substances with dual pharmacological action. In particular, research activity was aimed at the development of new compounds with possible applications in the therapeutic fields of antimicrobial drugs, antitumor agents, with particular attention to multi-drug resistance issue, and anti-inflammatory agents. Thanks to the multiple effects mediated by NO in different districts of the organism and thanks to the union of appropriate NO-donor substructures with other pharmacophores with complementary pharmacological activities during the years, different research lines have been carried out:

1. derivatives of non-steroidal anti-inflammatory drugs, in which the presence of an NO-donor moieties lead to an improvement in the gastrotoxicity, which represents the most serious side effect, and an enhanced antithrombotic activity;
2. NO-donor derivatives with antioxidant activity, in which the two actions, NO-dependent and antioxidant, may protect the cardiovascular system from the effects of oxidative stress;
3. NO-donor derivatives of COX-2 selective inhibitors, in which the NO release could potentially reduce the cardiovascular issues raised by common coxibs;
4. NO-donor bisphosphonates, in which the presence of the bisphosphonic moiety, that can function as a carrier for bone tissue, and of the NO-donor moiety, could represent interesting tools in therapy to limit bone loss and atherogenesis.
5. multitarget drugs with antitumor activity. This goal was achieved through the design of doxorubicin derivatives capable of releasing NO using classical NO-donors and NO-photodonors, i.e. light activable NO-donors able to release NO with spatiotemporal accuracy tuning the site, duration and intensity of the irradiation. These hybrids, thanks to the inhibition exerted by NO on the P-gp, will be less prone to P-gp efflux pumps. At the same time, polyfunctional derivatives obtained by combining a NO-photodonor and appropriate photosensitizers, i.e. derivatives characterized by high selectivity towards cancer cells, have also been developed. This approach is involved in the field of photodynamic therapy (PDT) which involves the light-controlled generation of reactive oxygen (ROS) and nitrogen (RNOS) species such as singlet oxygen ( $^1O_2$ ) and nitrogen oxide (NO), using appropriate non-toxic photochemical precursors and radiation in the visible field. The cytotoxic effect of antitumor or ROS, in combination with the action of NO, should be an effective response to the problem of MDR.
6. Development of potential inhibitors of  $\beta$ -lactamases, in vitro and against resistant bacterial strains. The research activity has the objective of identifying and developing new molecules with direct or synergistic antibacterial activity capable of counteracting antimicrobial resistance.
7. Study and inhibition of the iron acquisition process by *Staphylococcus aureus*, through the identification of interferences of the recognition between bacterial hemophores and human hemoglobin. The research aims to identify possible interferers of the interaction between *S. aureus* hemophores and human hemoglobin, a mechanism that allows the supply of iron by the bacterium, and which is therefore fundamental for its virulence. The project's objective is the development of new antimicrobials which, acting with a different mechanism based on the nutritional immunity of the host, are active against resistant strains of *S. aureus*.