



MEDEA - MEEnopausal DEpression Approaching

"A combined genetic, structural biology and medicinal chemistry approach to investigate the molecular bases of anxiety-depressive disorders in menopausal women"

Principal Investigator: Prof.ssa BINDA Claudia - Dip. Biologia e Biotecnologie, Università di Pavia

Responsabile Scientifico Unità: Prof. PISANI Leonardo - Dip. Farmacia-Scienze del Farmaco, Università di Bari

PRIN2022 - Codice Progetto 2022LWZ77N - Settore ERC LS1

Finanziamento: 219 289 € (di cui COFIN 43 715 €)

Data avvio delle attività 06/02/2025

Data fine delle attività 05/02/2027

Scopo del progetto. Il progetto mira allo studio delle basi genetiche e molecolari della depressione associata alla menopausa attraverso due approcci: 1) la conoscenza della struttura 3D dell'enzima Monoamine Oxidase A (MAO A) in complesso con inibitori selettivi ed il disegno di nuovi inibitori selettivi e reversibili rispetto all'isoforma MAO B; 2) l'identificazione del profilo genetico di pazienti in menopausa con diagnosi di depressione relativamente ad alcuni geni bersaglio degli estrogeni: MAOs, Tryptophan/Tyrosine hydroxylase (TPH2/TH), Serotonin transporters (SERTs) and receptors (5-HTRs).

Background. La depressione rappresenta un disturbo dell'umore comune e diffuso in tutte le classi della popolazione, in parte legato anche a fluttuazioni ormonali. Questo aumenta il rischio in particolare nelle donne che sono soggette a cambi ormonali legati al ciclo mestruale, alla gravidanza e alla menopausa. E' noto infatti che gli estrogeni regolano i geni coinvolti nei meccanismi a controllo serotoninergico e noradrenergico, attivando quelli relativi alla biosintesi di questi neurotrasmettitori (TPH2/TH), al trasporto (SERT) e al "signalling" della serotonina (5-HTRs), e reprimendo quelli responsabili del catabolismo dei neurotrasmettitori (MAO A e B). Tuttavia, le conoscenze biochimiche e strutturali su inibitori selettivi per la MAO A rispetto all'isoforma MAO B sono ancora incomplete. Allo stesso tempo, ad oggi non ci sono dati in letteratura relativi alla possibile predisposizione genetica a sviluppare sintomi ansioso-depressivi come conseguenza del calo degli estrogeni durante la menopausa. Lo studio della correlazione tra varianti polimorfiche dei geni target e la depressione menopausale potrebbe far luce sui meccanismi alla base dell'insorgenza di questo disturbo in una fase della vita a cui tutti i soggetti femminili vanno incontro nel corso della loro vita.



Obiettivi specifici. Il progetto mira a: (i) ottenere un protocollo riproducibile per l'espressione e la purificazione della MAO A, idoneo a studi strutturali; (ii) sviluppare nuovi inibitori della MAO A quali potenziali agenti terapeutici; (iii) studiare il profilo genetico di donne in menopausa con diagnosi di disturbi ansioso-depressivi; (iv) identificare le varianti polimorfiche dei geni target e interpretarle alla luce della valutazione clinica. Relativamente a questi ultimi due obiettivi, nella sede del PI del progetto (Università di Pavia) le attività coinvolgono anche la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo (Prof.ssa Rossella Nappi e Dott.ssa Laura Cucinella) per il reclutamento di pazienti in menopausa con disturbi ansioso-depressivi, e il Dip. di Medicina Molecolare (Prof. Edoardo Errichiello) per le analisi genetiche.

Pubblicazioni

- Facchetti, G.; Marchese, S.; Coccè, V.; Doneda, L.; Alessandri, G.; Paino, F.; Pessina, A.; Pinzi, L.; Rastelli, G.; Binda, C.*; Christodoulou, M.S.*; Rimoldi, I. Design, synthesis, and biological evaluation of chalcone derivatives as selective Monoamine Oxidase-B inhibitors with potential neuroprotective effects. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2025, 298, 117990 - doi: 10.1016/j.ejmech.2025
- Rullo, M.; La Spada, G.; Stefanachi, A.; Macchia, E.; Pisani, L.*; Leonetti, F. Playing Around the Coumarin Core in the Discovery of Multimodal Compounds Directed at Alzheimer's-Related Targets: A Recent Literature Overview. *Molecules* 2025, 30, 891 - doi: 10.3390/molecules30040891
- Rullo, M.; La Spada, G.; Brazzilotto, X.; Marchese, S.; Ghafir El Idrissi, I.; Miciaccia, M.; Colella, M.; Brea, J. M.; Macchia, E.; Loza, M. I.; Gottinger, A.; Scilimati, A.; Perrone, M. G.; Stefanachi, A.; Binda, C.; Leonetti, F.; Pisani, L.* Leveraging multitargeting BChE-MAO B inhibitors against microglia-related neuroinflammation: in vitro biological evaluation, structure-activity relationships, drug-like properties, and X-ray crystal complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2026, 316, 118961 - doi: 10.1016/j.ejmech.2026.118961

* corresponding author(s)



MEDEA - MENopausal DEpression Approaching

"A combined genetic, structural biology and medicinal chemistry approach to investigate the molecular bases of anxiety-depressive disorders in menopausal women"

Principal Investigator (PI): Dr. BINDA Claudia - Dep. Biology and Biotechnology, University of Pavia

Associated PI: Dr. PISANI Leonardo - Dep. Pharmacy-Pharmaceutical Sciences, University of Bari

PRIN2022 - Project n. 2022LWZ77N - ERC area LS1

Funding: 219 289 € (co-funding 43 715 €)

Starting date: February 6th 2025

End date: February 5th 2027

Project goal. The project aims at studying the genetic and molecular basis of menopause-associated depression through two approaches: 1) knowledge of the 3D structure of the enzyme Monoamine Oxidase A (MAO A) in complex with selective inhibitors and the design of new selective and reversible inhibitors compared to the MAO B isoform; 2) identification of the genetic profile of menopausal patients diagnosed with depression with respect to some estrogen target genes: MAOs, Tryptophan/Tyrosine hydroxylase (TPH2/TH), Serotonin transporters (SERTs) and receptors (5-HTRs).

Background. Depression is a common and widespread mood disorder across all population groups, partly linked to hormonal fluctuations. This increases the risk, particularly in women who are subject to hormonal changes related to the menstrual cycle, pregnancy, and menopause. Estrogens are known to regulate genes involved in serotonergic and noradrenergic pathways, activating those related to the biosynthesis of these neurotransmitters (TPH2/TH), serotonin transport (SERT) and signaling (5-HTRs), while repressing those responsible for neurotransmitter catabolism (MAO A and B). However, biochemical and structural knowledge of selective inhibitors for MAO A versus the MAO B isoform is still incomplete. At the same time, to date, there is no data in the literature regarding a possible genetic predisposition to developing anxiety-depressive symptoms as a consequence of the decline in estrogen levels during menopause. Studying the correlation between polymorphic variants of target genes and menopausal depression could shed light on the mechanisms underlying the onset of this disorder at a stage of life that all women experience throughout their lives.



Specific Objectives. The project aims at: (i) developing a reproducible protocol for the expression and purification of MAO A, suitable for structural studies; (ii) developing new MAO A inhibitors as potential therapeutic agents; (iii) studying the genetic profile of postmenopausal women diagnosed with anxiety-depressive disorders; (iv) identifying polymorphic variants of the target genes and their correlation with the clinical evaluation. With regard to these last two objectives, at the project PI's headquarters (University of Pavia) the activities also involve the Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo (Prof. Rossella Nappi and Dr. Laura Cucinella) for the recruitment of postmenopausal patients with anxiety-depressive disorders, and the Department of Molecular Medicine (Prof. Edoardo Errichiello) for genetic analyses.

Pubblicazioni

Facchetti, G.; Marchese, S.; Coccè, V.; Doneda, L.; Alessandri, G.; Paino, F.; Pessina, A.; Pinzi, L.; Rastelli, G.; Binda, C.*; Christodoulou, M.S.*; Rimoldi, I. Design, synthesis, and biological evaluation of chalcone derivatives as selective Monoamine Oxidase-B inhibitors with potential neuroprotective effects. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2025, 298, 117990 - doi: 10.1016/j.ejmech.2025

- Rullo, M.; La Spada, G.; Stefanachi, A.; Macchia, E.; Pisani, L.*; Leonetti, F. Playing Around the Coumarin Core in the Discovery of Multimodal Compounds Directed at Alzheimer's-Related Targets: A Recent Literature Overview. *Molecules* 2025, 30, 891 - doi: 10.3390/molecules30040891

- Rullo, M.; La Spada, G.; Brazzilotto, X.; Marchese, S.; Ghafir El Idrissi, I.; Miciaccia, M.; Colella, M.; Brea, J. M.; Macchia, E.; Loza, M. I.; Gottinger, A.; Scilimati, A.; Perrone, M. G.; Stefanachi, A.; Binda, C.; Leonetti, F.; Pisani, L.* Leveraging multitargeting BChE-MAO B inhibitors against microglia-related neuroinflammation: in vitro biological evaluation, structure-activity relationships, drug-like properties, and X-ray crystal complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2026, 316, 118961 - doi: 10.1016/j.ejmech.2026.118961

* corresponding author(s)