PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN RNA THERAPEUTICS AND GENE THERAPY

CICLO XLI*

Tutor: Francesco Saverio Di Leva (PA, CHEM-07/A)

Co-tutor: Greta Donati (RTD-B, CHEM-02/A)

TITOLO DEL PROGETTO

Approcci Integrati di Chimica Computazionale Avanzata ed Intelligenza Artificiale per lo Sviluppo di Terapie basate su RNA nel Cancro e nelle Malattie Neurodegenerative

Descrizione del progetto (max 300 parole**)**

Le terapie basate su RNA stanno emergendo come strumenti trasformativi nel trattamento di numerose patologie, inclusi il cancro e le malattie neurodegenerative, offrendo strategie innovative per modulare l'espressione genica e le interazioni proteiche a livello post-trascrizionale [1,2]. Tra queste, gli aptameri a RNA, brevi oligonucleotidi strutturati capaci di legare selettivamente bersagli proteici con elevata affinità, rappresentano una promettente classe di nuovi farmaci ad elevata specificità [3]. Parallelamente, piccole molecole organiche in grado di legare selettivamente strutture RNA associate a patologie hanno dimostrato un potenziale terapeutico interferendo con meccanismi patogenetici mediati dall'RNA [4,5]. Questo progetto di dottorato intende integrare metodologie computazionali all'avanguardia per la scoperta e lo sviluppo sia di terapie basate su RNA che di terapie mirate all'RNA. Il progetto si avvarrà di un toolkit multidisciplinare che include approcci di bioinformatica, chemoinformatica, meccanica molecolare e quantistica, e tecniche di machine learning/intelligenza artificiale (ML/AI), al fine di modellare strutture RNA, prevedere interazioni di legame e ottimizzare la progettazione di nuovi ligandi. Tali metodologie guideranno la scoperta e l'ottimizzazione in silico di aptameri ad RNA per recettori extracellulari, così come di piccole molecole aventi come bersaglio elementi strutturati di RNA, come le G-quadruplex, le espansioni ripetute o i motivi regolatori.
Il nostro gruppo di ricerca ha una consolidata esperienza in entrambe le strategie, come dimostrato da recenti pubblicazioni che riportano la caratterizzazione strutturale di aptameri attivi contro il glioblastoma e il tumore della mammella [6,7], e il design razionale di piccole molecole modulanti RNA patologici associati a malattie neurodegenerative [8-10].
Questa posizione di dottorato offre un'opportunità unica di formazione su un insieme eterogeneo di tecniche computazionali d'avanguardia, con applicazione diretta alla scoperta di terapie RNA di nuova generazione, nel contesto più ampio della terapia genica. Il/la candidato/a contribuirà all'avanzamento della medicina di precisione all'interfaccia tra biologia dell'RNA, chimica strutturale e innovazione terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhu, Y., et al. RNA-based therapeutics: an overview and prospectus. Cell Death Dis., 2022, 13, 644
2. Rupaimoole, R.; Slack, F.J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2017, 16, 203–222.
3. Keefe, A.D. et al. Aptamers as therapeutics. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2010, 9, 537–550.
4. Warner, K.D. et al. Principles for targeting RNA with drug-like small molecules. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018, 17, 547–558.
5. Childs-Disney, J. L. et al. Targeting RNA structures with small molecules. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2022, 21 736–762.
6. Diakogiannaki, I. et al. Targeting Glioblastoma Stem Cells via EphA2: Structural Insights into the RNA Aptamer A40s for Precision Therapy. *J. Chem. Inf. Model.* 2025, in press.
7. Quintavalle, C. et al. Ex.50.T aptamer impairs tumor-stroma cross-talk in breast cancer by targeting gremlin-1. *Cell Death Discov.* 2025, 11, 94.
8. Maiocchi, A. et al. Design, Synthesis and Characterization of Aryl bis-Guanyl Hydrazones as RNA Binders of C9orf72 G_4C_2 extended repeats. *Eur. J. Med. Chem.* 2025, 293, 117736.
9. Bonomo, I. et al. HuR modulation counteracts lipopolysaccharide response in murine macrophages. *Dis. Model Mech.* 2023, 16, dmm050120.
10. Facen, E. et al. Novel, soluble 3-heteroaryl-substituted tanshinone mimics attenuate the inflammatory response in murine macrophages. *Sci Rep.* 2024, 14, 24501.

FONDI

- PRIN 2022 – Titolo: "*Interrogating Artificial Intelligence for the discovery of Formyl Peptide Receptor 2 Modulators in the Resolution of (Neuro)Inflammation*". Ruolo: **PI**. Expiration date: 28/02/2026.
- PNRR 2022 – Titolo: "*National Center for Gene Therapy and Drugs based on RNA Technology*" (CN3, Spoke7: Biocomputing). Ruolo: partecipante. Scadenza: 31/10/2025.
- FISM Multi-Centre 2023 – Titolo: "*Targeting Smoothened/AMPK pathway to boost central nervous system remyelination*". Ruolo: partecipante. Scadenza: 28/02/2027.

***Per il dottorato *in RNA Therapeutics and gene therapy* selezionare anche una delle seguenti aree tematiche:**

☐ **Mechanisms of Diseases and Drug Target Identification**
☒ **Design and Delivery of New Gene Therapy and RNA-Based Medicines**
☐ **Validation and Safety In Preclinical and Clinical Studies**

Dipartimento di Farmacia
Via Domenico Montesano, 49 • 80131 Napoli, Italia
angelo.izzo@unina.it • + 39 081678658
www.farmacia.unina.it