

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO
CICLO XLI**

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

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

TITOLO DEL PROGETTO

Applicazione di Intelligenza Artificiale e Metodi Computazionali Avanzati per lo Sviluppo di Modulatori di Nuova Generazione dei Checkpoint Immunitari per l'Immuno-Oncologia

Descrizione del progetto (max 300 parole)

L'immunoterapia oncologica ha rivoluzionato la medicina grazie alla capacità di sfruttare il sistema immunitario per riconoscere ed eliminare le cellule tumorali. Recettori dei checkpoint immunitari come PD-L1, TIGIT e LAG-3, al pari di altre proteine chiave dell'immunità innata come STING, svolgono un ruolo fondamentale nei meccanismi di evasione immunitaria e nella progressione tumorale, rendendoli bersagli di grande interesse per lo sviluppo di nuove terapie e strumenti diagnostici [1–3]. Sebbene gli anticorpi monoclonali abbiano ottenuto importanti successi clinici, vi è una crescente esigenza di modulatori alternativi, in particolare peptidi e piccole molecole organiche, che presentano vantaggi in termini di penetrazione tumorale, costi e possibilità di ottimizzazione [4].

Questo progetto di dottorato ha l'obiettivo di sviluppare nuovi modulatori a base peptidica o di piccole molecole diretti contro bersagli checkpoint immunitari, con potenziali applicazioni sia terapeutiche, mediante azione diretta sul target ovvero attraverso la derivatizzazione in "coniugati intelligenti" contenenti radioisotopi (ad esempio, l'iridio), sia diagnostiche (ad esempio, come traccianti per PET). La ricerca integrerà metodologie computazionali avanzate, tra cui bioinformatica, chemoinformatica, meccanica molecolare e quantistica, nonché tecniche di apprendimento automatico e intelligenza artificiale (ML/AI). Tali strumenti verranno impiegati per modellare le strutture bersaglio, prevedere le interazioni ligando-recettore e guidare la progettazione di modulatori con proprietà migliorate in termini di affinità, selettività e farmacocinetica. Studi recenti del nostro gruppo hanno già dimostrato il successo di questo approccio nella progettazione razionale di inibitori di PD-L1 [5–7].

Il/la candidato/a acquisirà conoscenze e competenze nelle varie fasi dello sviluppo di nuovi modulatori di interesse immunoterapico attraverso le differenti metodologie teorico-computazionali che saranno impiegate in ciascuna di esse. Questo progetto multidisciplinare offrirà, pertanto, una formazione esclusiva nei campi della *drug discovery* computazionale, della biologia chimica e dell'immuno-oncologia, contribuendo allo sviluppo di nuove strategie per la medicina di precisione.

BIBLIOGRAFIA

1. Topalian, S.L. et al. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell* 2015, 27, 450–461.
2. La-Beck, N. M. et al. Immune Checkpoint Inhibitors: New Insights and Current Challenges in Cancer Therapy. *Pharmacotherapy* 2015, 35, 963–976.
3. Yang, Y. Cancer Immunotherapy: Harnessing the Immune System to Battle Cancer. *J. Clin. Invest.* 2015, 125, 3335–3337.
4. Deng, J., et al. Small Molecule Inhibitors of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1): A Patent Review (2019–2021). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2022 32, 575–589.
5. Russomanno, P. et al. Interfering with the Tumor-Immune Interface: Making Way for Triazine-Based Small Molecules as Novel PD-L1 Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2021, 64, 16020–16045.
6. Donati, G. et al. Theoretical and experimental studies on the interaction of biphenyl ligands with human and murine PD-L1: Up-to-date clues for drug design. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2023, 21, 3355–3368.
7. Donati, G. et al. A combined approach of structure-based virtual screening and NMR to interrupt the PD-1/PD-L1 axis: Biphenyl-benzimidazole containing compounds as novel PD-L1 inhibitors. *Arch. Pharm.* 2024, 35, e2300583.

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.