

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

Tutor: Mariateresa Giustiniano (PA - SSD CHIM/07-A)

Co-tutor: Carlo Irace (PA - SSD BIOS/07-A)

TITOLO DEL PROGETTO:

Sviluppo di Metodologie Sintetiche Ecosostenibili per l'Ottenimento di Farmaci Antitumorali Marcati con Isotopi Stabili

Descrizione del progetto (max 300 parole)

L'incorporazione di isotopi stabili come il deuterio, il carbonio-13, e l'azoto-15 in composti bioattivi è di fondamentale importanza nei processi di Ricerca e Sviluppo dei farmaci (R&D). I farmaci marcati con isotopi rappresentano infatti dei *tools* importanti negli studi farmacocinetici e di metabolismo, in quanto in grado di semplificare la caratterizzazione dei profili ADMET, nonché nella diagnosi e nel monitoraggio dei trattamenti terapeutici, agendo come traccianti non-radioattivi in tecniche di *imaging* come la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET).¹ Inoltre, i farmaci deuterati, in cui uno o più atomi di idrogeno hanno subito sostituzione bioisosterica con atomi di deuterio, possono essere contraddistinti da una migliore stabilità e una più lunga emivita grazie all'effetto cinetico isotopico, come nella Deutetrabenazina (Austedo®), il primo farmaco deuterato approvato in commercio dall'FDA nel 2017.² La marcatura con isotopi stabili rappresenta oggi un argomento rilevante in chimica farmaceutica e lo sviluppo di nuove metodologie sintetiche che possano consentire l'incorporazione in strutture molecolari complesse con efficienza e selettività è di fondamentale importanza al fine di ridurre tempi, costi, e impatto ambientale nell'ottenimento di agenti terapeutici più efficaci e più sicuri.³

Il progetto di dottorato proposto riguarda dunque:

- 1) Lo sviluppo di nuove metodologie sintetiche per ottenere composti marcati con isotopi stabili, a potenziale attività antitumorale, attraverso metodologie avanzate ecosostenibili come reazioni multicomponente, fotochimica, chimica in flusso e meccanochimica.⁴
- 2) Valutazione delle proprietà biologiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche dei composti sintetizzati mediante modelli preclinici sperimentali di tumori umani.⁵⁻⁷

Le competenze dei *tutors* in chimica farmaceutica e in sintesi organica, nonché nel campo della ricerca biomedica e nello sviluppo preclinico del farmaco assicurano allo studente di dottorato un percorso di apprendimento ampio e consolidato. L'accesso dei *tutors* a fondi di ricerca, contratti e convenzioni di ricerca per conto terzi garantisce l'adeguato supporto finanziario alle attività previste.

BIBLIOGRAFIA

- 1) C. S. Elmore, R. A. Bragg. Isotope chemistry; a useful tool in the drug discovery arsenal. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 167-171 (DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.11.051).
- 2) C. Schmidt. First deuterated drug approved. *Nat. Biotechnol.* **2017**, *35*, 493-494 (DOI: 10.1038/nbt0617-493).
- 3) K. R. Campos, P. J. Coleman, J. C. Alvarez, S. D. Dreher, R. M. Garbaccio, N. K. Terret, R. D. Tillyer, M. D. Truppo, E. R. Parmee. The importance of synthetic chemistry in the pharmaceutical industry. *Science* **2019**, *363*, eaat0805 (DOI: 10.1126/science.aat0805).
- 4) C. Russo, F. Brunelli, G. C. Tron, M. Gustiniano. Isocyanide-Based Multicomponent Reactions Promoted by Visible Light Photoredox Catalysis. *Chem.-Eur. J.* **2023**, *29*, e202203150 (DOI: 10.1002/chem.202203150).
- 5) C. Irace, G. Misso, A. Capuozzo, M. Piccolo, C. Riccardi, A. Luchini, M. Caraglia, L. Paduano, D. Montesarchio, R. Santamaria. Antiproliferative effects of ruthenium-based nucleolipidic nanoaggregates in human models of breast cancer in vitro: insights into their mode of action. *Sci Rep.* **2017**, *7*, 45236 (DOI: 10.1038/srep45236).
- 6) M. Piccolo, M. G. Ferraro, F. Raucci, C. Riccardi, A. Saviano, I. Russo Krauss, M. Trifuoggi, M. Caraglia, L. Paduano, D. Montesarchio, F. Maione, G. Misso, R. Santamaria, C. Irace. Safety and Efficacy Evaluation In Vivo of a Cationic Nucleolipid Nanosystem for the Nanodelivery of a Ruthenium(III) Complex with Superior Anticancer Bioactivity. *Cancers* **2021**, *13*, 5164. (DOI: 10.3390/cancers13205164).
- 7) M. G. Ferraro, M. Bocchetti, C. Riccardi, M. Trifuoggi, L. Paduano, D. Montesarchio, G. Misso, R. Santamaria, M. Piccolo, C. Irace. Triple Negative Breast Cancer Preclinical Therapeutic Management by a Cationic Ruthenium-Based Nucleolipid Nanosystem. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6473 (DOI: 10.3390/ijms24076473).

FONDI

PRIN 202279575W (PI: Gustiniano)

Research convention with Sinerga Spa PG_2024_0047395 (supervisor exp in vitro Irace)

Research convention with Akott evolution Srl PG_20240142230 (supervisor exp in vitro Irace)

Research convention with Minerva Medica Srl (head of research Irace)