



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



Allegato 1)

CUP: E66C18001320007
Id. proposta: AIM1872330
linea di attività: attività 1)

Area di specializzazione SNSI: SALUTE

1 contratto ricercatore a tempo determinato Linea 1

Settore concorsuale:	03/D1 Chimica e tecnologie farmaceutiche, tossicologiche e nutraceutico-alimentari
Dipartimento (sede operativa dell'attività di ricerca)	Dipartimento di Scienze del farmaco
Lingua straniera	inglese
Specifici requisiti di ammissione	Dottorato di ricerca congruente con il settore scientifico-disciplinare oggetto del bando
Settore scientifico-disciplinare (profilo)	CHIM/08 Chimica farmaceutica
Numero massimo di pubblicazioni che ciascun candidato può presentare:	12 (dodici). In caso di superamento del numero massimo, si avverte che la commissione prenderà in considerazione esclusivamente le prime 12 pubblicazioni inserite nell' "elenco sottoscritto delle pubblicazioni"
Periodo obbligatorio fuori sede	6 mesi
Descrizione delle attività previste:	
<p>Le attività previste trovano una solida base sullo stato dell'arte illustrato nella sezione 5. In generale esse mirano: 1) all'impiego di nuovi inibitori dell'HO-1 a struttura imidazolica dotati di un'intrinseca capacità antiproliferativa nei confronti di alcune linee cellulari tumorali (es. mammella, prostata, neuroblastoma, melanoma); 2) all'oculato utilizzo di NO, mediante opportuni precursori (vedi sotto) sia come agente antitumorale "non convenzionale" che non presenta il problema della farmaco-resistenza sia come specie chiave in grado di inibire le pompe di efflusso cellulari, principalmente responsabili della farmaco-resistenza presentata da molti chemioterapici convenzionali; 3) all'ausilio di nanoparticelle (NPs) come adeguati Trojan Horses per la veicolazione dei componenti terapeutici o di loro opportune combinazioni.</p> <p>Riguardo l'impiego di NO, occorre sottolineare come i suoi effetti biologici siano strettamente dipendenti dalla sua concentrazione, localizzazione e dosaggio. Per far fronte a tali esigenze, l'attività prevista propone l'impiego di opportuni precursori di NO progettati in modo da poter essere attivabili esclusivamente da stimoli di luce visibile (NO fotodonatori). La luce rappresenta infatti un trigger ideale per il rilascio di NO in un ambiente biologico con un superbo controllo spazio-temporale. I fotodonatori di NO permettono pertanto di confinare il sito di azione di NO all'area illuminata e di controllare con grande accuratezza il suo dosaggio mediante l'opportuna regolazione della intensità e durata della sorgente di eccitazione luminosa. Un tale approccio contiene un elevato livello di innovazione in quanto rende i fotodonatori di NO attivabili con luce visibile molto più attraenti rispetto agli analoghi precursori attivabili mediante stimoli metabolici, termici o enzimatici. Inoltre, la luce rappresenta un reagente eco-compatibile, offre l'opportunità di sfruttare reazioni molto veloci ed il grande vantaggio di non influenzare parametri fisiologici come pH, temperatura e forza ionica.</p> <p>Sia nel caso dei nuovi inibitori dell'HO-1 che dei fotodonatori di NO, l'attività in oggetto prevede tanto una loro reciproca combinazione quanto l'impiego di loro combinazioni con classici chemioterapici (ad esempio Imatinib o Doxorubicina). Tale strategia di combinazione mira ad amplificare l'efficacia del chemioterapico e superare i tipici fenomeni di farmaco-resistenza, permettendo così una significativa riduzione della dose necessaria e dei conseguenti effetti collaterali. E' da sottolineare l'approccio basato sull'impiego di NO come inibitore delle pompe di efflusso responsabili della farmaco resistenza, risulta essere, in linea di principio,</p>	



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



indipendente dal chemioterapico utilizzato, offrendo pertanto enormi potenzialità verso una ottimizzazione dell'efficacia di una vasta gamma di chemioterapici convenzionali.

Tuttavia, le terapie combinate di farmaci sono spesso soggette a controindicazioni, quali la possibilità di interazioni farmaco-farmaco e una compliance negativa da parte del paziente. Per ovviare a tale potenziale inconveniente l'attività prevede pertanto, oltre la co-somministrazione di entrambe le specie terapeutiche sotto forma di singoli componenti anche il loro impiego mediante nuovi ibridi molecolari tra: i) inibitori dell'HO-1 con fotodonatori di NO; ii) inibitori dell'HO-1 con ligandi per i recettori σR ; iii) inibitori dell'HO-1 e fotodonatori di NO con chemioterapici. Tali ibridi saranno realizzati in modo da preservare le funzioni dei singoli componenti funzionali una volta interconnessi covalentemente. In suddetto approccio si rivela particolarmente vantaggiosi in patologie che hanno un'eziologia molto complessa, come appunto le patologie cancerogene. In questo contesto particolare attenzione è rivolta alla fase di design degli ibridi molecolari in quanto la preservazione delle proprietà dei singoli componenti una volta interconnessi covalentemente non rappresenta un risultato triviale.

In entrambi gli approcci previsti, il delivery del "carico terapeutico" sarà realizzato con l'ausilio di NPs biocompatibili al fine di aumentare l'uptake intracellulare e di ridurre i meccanismi di resistenza che le cellule attivano in seguito a chemioterapia sfruttando sia il 'targeting passivo' (mediante controllo delle proprietà fisico-chimiche delle NPs, come dimensioni medie e carica superficiale) sia quello 'attivo', grazie alla modifica delle NPs in modo da esporre in superficie opportune molecole targeting che possano raggiungere selettivamente il sito tumorale bersaglio. Ciò sarà ottenuto realizzando una superficie funzionalizzata con anticorpi monoclonali o rivestita con specifici componenti molecolari che possono essere riconosciute dai trasportatori di membrana. Nel caso della strategia di combinazione non covalente, l'impiego delle NPs permetterà inoltre di regolare facilmente i rapporti relativi tra i singoli componenti terapeutici, ottimizzando le condizioni sperimentali al fine di massimizzare l'effetto terapeutico. In tale contesto, il piano di attività prevede l'impiego di nanocarrier lipidici, polimerici ed ibridi utilizzando materie prime biocompatibili e biodegradabili (approvati da FDA o EMA per l'uso umano o di grado GRAS). La metodica di preparazione sarà scelta in funzione della molecola attiva, degli eccipienti, della via di somministrazione e del sito target.

In armonia con quanto richiesto dall'interdisciplinarietà del piano di innovazione gli approcci metodologici previsti sono ad ampio spettro e coinvolgono diverse aree del drug discovery and development (DDD). Essi implicano infatti studi in silico, in particolare di docking dei composti progettati, studi predittivi delle proprietà farmacocinetiche (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione, ADME), allo scopo di verificare la eleggibilità delle nuove molecole per lo sviluppo futuro come farmaci, sintesi e caratterizzazione dei nuovi componenti terapeutici e fototerapici, loro formulazione in NPs di adeguata biocompatibilità e una vasta gamma di test biologici in vitro ed in vivo per saggiare le proprietà di dei vari sistemi realizzati. In un tale scenario il Dipartimento di Scienze del Farmaco è proiettato verso l'acquisizione ed il rafforzamento di competenze chimiche, tecnologiche, biochimiche e farmacologiche mediante nuove figure di RTDA, preferibilmente già in possesso di un sufficiente background in linea con le attività in oggetto e che pertanto possano apportare nuove competenze, linfa ed entusiasmo, e rappresentare un significativo valore aggiunto per l'intero Dipartimento, contribuendone significativamente alla sua crescita scientifica e culturale. D'altra parte è opportuno infine sottolineare come la generazione di know-how nell'ambito dello sviluppo di strategie farmacologiche innovative in campo oncologico, la qualificazione internazionale delle esperienze di ricerca delle figure di RTDA, prevista come finalità ultima della presente attività, come pure lo sviluppo di un modello collaborativo orizzontale academia-azienda, risponde al crescente bisogno dell'industria farmaceutica di disporre di profili di alta formazione con competenze complementari ai fabbisogni tecnologici di un settore in continua espansione.

Declaratoria 03/D1: CHIMICA E TECNOLOGIE FARMACEUTICHE, TOSSICOLOGICHE E NUTRACEUTICO-ALIMENTARI

Il settore si interessa all'attività scientifica e didattico - formativa nel campo degli aspetti farmaceutici generali ove il settore è caratterizzato da studi su prodotti di origine naturale, biotecnologica o di sintesi, dotati di comprovata attività farmacologica. Relativamente alle classi dei farmaci, il settore sviluppa la progettazione, il disegno molecolare, la sintesi e lo studio delle relazioni tra struttura chimica ed attività biologica. Oggetto di studio è anche l'elucidazione, a livello molecolare, del meccanismo d'azione dei farmaci, nonché gli aspetti



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



*Ministero dell'Istruzione,
dell'Università e della Ricerca*



chimico-tossicologici connessi al loro utilizzo. Sono, inoltre, oggetto di interesse del settore le tecniche di preparazione estrattive e sintetiche dei farmaci, radiofarmaci, gli aspetti chimico-tecnologici connessi alla produzione industriale, l'analisi quali e quantitativa delle sostanze aventi attività biologica o tossicologica, nonché dei medicinali e dei loro metaboliti. Per quanto concerne l'aspetto nutraceutico-alimentare, oggetto di studio sono: la composizione chimica e le proprietà nutrizionali di alimenti naturali e trasformati, prodotti dietetici, integratori ed alimenti salutistici; gli aspetti chimico-tecnologici connessi alla produzione industriale degli stessi; le modifiche indotte dai processi di conservazione; i componenti responsabili di potenziali allergie ed intolleranze o di rischio tossicologico da contaminazione; l'uso e lo sviluppo di tecniche e metodi di dosaggio convenzionali ed innovativi, applicate anche al controllo di qualità. Per quanto concerne gli aspetti biotecnologici, il settore sviluppa i temi di ricerca che approfondiscono le conoscenze di base necessarie per la progettazione di processi industriali che utilizzano microrganismi, colture cellulari, enzimi immobilizzati. Include, inoltre, il controllo e la validazione dei processi fermentativi e dei prodotti ottenuti, con riferimento ai processi biotecnologici in uso nell'industria farmaceutica, chimica, alimentare e nel risanamento ambientale. Il settore si interessa anche di metodologie didattiche e Storia della Chimica ed il suo contenuto si addice a discipline di insegnamento avanzate e ad elevato grado di complessità congruenti con la presente declaratoria.