

Borsa di Studio finanziata da fondi PNRR ex D.M. 118 del 02/03/2023

**Missione 4, componente 1,
linea di investimento 4.1**

Dottorati PNRR

Tematica di Ricerca

Studio di Oligonucleotidi Ibridi come Bioterapeutici per lo Sviluppo di Nuove Strategie Farmacologiche nell'Ambito dell'Oncologia di Precisione

English version

Design, Synthesis and Evaluation of Hybrid Oligonucleotides as Biotherapeutics for Precision Anticancer Medicine Applications

Dottorato di Ricerca

Ciclo di dottorato: XXXIX

ITALIANO: Scienze per l'Ambiente e la Salute

ENGLISH: Environmental and Health Sciences

Tipologia di Impresa e mesi frequenza obbligatoria (se previsto)

Institute of Organic Synthesis and Photoreactivity, Italian National Research Council - 40129 Bologna, Italy

Mesi 6 (min 6 max 12) FACOLTATIVO

Mesi frequenza obbligatoria all'estero

Mesi 6 (min 6 max 12)

Obiettivi generali della ricerca

Questo progetto di ricerca fa riferimento al tema strategico emergente: *Human Wellbeing* del PNRR. Il progetto è rivolto allo sviluppo di strategie per la progettazione, la sintesi e la valutazione preclinica di nuovi bioterapeutici, in particolare oligonucleotidi ibridi, da impiegare nell'ambito della medicina di precisione oncologica. I bioterapeutici conterranno un farmaco oligonucleotidico (con un *undruggable target*) e un farmaco convenzionale tipicamente un chemioterapico a basso peso molecolare (con un *druggable target*), legati covalentemente. Il progetto di ricerca è multidisciplinare pertanto il dottorando svolgerà attività formativa e di ricerca affiancato anche da ricercatori di altri gruppi di ricerca.

Prima fase: individuazione e selezione di 2-3 geni coinvolti nella tumorigenesi; progettazione dei corrispondenti ON complementari impiegando programmi di bioinformatica per i profili di sicurezza correlati alla potenziale inibizione dell'espressione di geni *off-target* (collaborazione Prof. M. Bovolenta, Department of Translational Medicine, University of Ferrara); selezione di linee tumorali bersaglio e 2-3 chemioterapici convenzionali (collaborazione Prof.ssa E. Melloni, Department of Translational Medicine and LTTA Centre, University of Ferrara). Seconda fase: studio delle modificazioni chimiche da apportare agli ON per conferire le proprietà farmacocinetiche richieste inclusa la scelta del *linker*, sintesi degli ON modificati, funzionalizzazione dei chemioterapici selezionati e assemblaggio degli ibridi bioterapeutici (presso i laboratori del docente proponente e della collaboratrice interna Dott.ssa E. Marchesi, Department of Environmental and Prevention Sciences, University of Ferrara); valutazione della sintesi dell'ibrido mediante l'impiego della *click chemistry* che fornirebbe un *linker* triazolico biocompatibile (periodo di studio e ricerca

all'estero, University of Oxford, UK). Terza fase: studi di stabilità chimica e biochimica degli ibridi (presso il CNR-ISOF Bologna, Dott.ssa M.L. Navacchia); valutazione dell'efficacia preclinica mediante studi *in vitro* di citotossicità (collaborazione Prof.ssa E. Melloni, Department of Translational Medicine and LTTA Centre, University of Ferrara) e di *downregulation* genico (collaborazione Prof. M. Bovolenta, Department of Translational Medicine, University of Ferrara).

English version

The project is framed within the PNRR strategic emergency plan: *Human Wellbeing*. It is aimed to develop new strategies for the design, the synthesis and the preclinical evaluation of biotherapeutics for precision anticancer medicine. Biotherapeutics will include an oligonucleotide with an undruggable target and a small molecule chemotherapeutic with a druggable target, covalently linked. The research project is multidisciplinary and involves 3 different phases.

The first phase should include: finding and selection of 2-3 genes involved in the tumorigenesis; design of complementary sequences of oligonucleotides by the aid of bioinformatics software to avoid off-target reaction (collaboration with Prof. M. Bovolenta, Department of Translational Medicine, University of Ferrara); selection of cancer lines and chemotherapeutic drugs (collaboration with Prof. E. Melloni, Department of Translational Medicine and LTTA Centre, University of Ferrara); evaluation of click chemistry to build hybrids (visiting period at the University of Oxford, UK).

The second phase should include: evaluation of oligonucleotide chemistry and linkers to provide the oligonucleotide with the correct pharmacokinetic properties, synthesis of modified oligonucleotide and assembly of hybrids (laboratories of Prof. D. Perrone and Dr. E. Marchesi, Department of Environmental and Prevention Sciences, University of Ferrara).

The third phase should include: evaluation of chemistry and biochemistry stability of hybrids (at the CNR-ISOF of Bologna, Dr. M.L. Navacchia); preclinical evaluation of hybrids through *in vitro* studies of cytotoxicity (collaboration Prof. E. Melloni, Department of Translational Medicine and LTTA Centre, University of Ferrara) and gene downregulation (collaboration with Prof. M. Bovolenta, Department of Translational Medicine, University of Ferrara).

Impatto in relazione a uno o più dei seguenti fattori: (i) miglioramento della sostenibilità ambientale; (ii) accelerazione di processi di trasformazione digitale; (iii) promozione dell'inclusione sociale

Attraverso questo approccio di medicina di precisione si attende un potenziale aumento dell'efficacia delle terapie antitumorali e la riduzione degli effetti tossici. Il progetto inciderebbe sui seguenti aspetti:

i) inclusione sociale: aumentando la qualità di vita e l'inclusione lavorativa dei malati oncologici è un investimento sociale, familiare e professionale;
ii) tutela delle risorse ambientali: molti chemioterapici sono di origine naturale e si ottengono per estrazione da piante come ad esempio il paclitaxel che viene prodotto per semisintesi a partire dagli aghi del *Taxus brevifolia*. A seguito del *downregulation* degli oncogeni più critici, le cellule tumorali potrebbero diventare più vulnerabili ai chemioterapici anche a basse dosi.

English version

Through this approach based on precision anticancer medicine, numerous advantages are expected such as a potential increase in effectiveness of cancer therapeutics and a reduction of side effects. The project should affect the following points:

i) social inclusion: improving the quality of life and work inclusion for patients, it is an investment of social, family and professional value;
ii) protection of environmental resources: many chemotherapeutics deriving from natural compounds are achieved by semi-synthetic pathways exploiting plants such as paclitaxel derived from *Taxus brevifolia*.



Funded by the
European Union
NextGenerationEU



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA



Università
degli Studi
di Ferrara

Following the downregulation of the critical key oncogenes, cancer cells could become more vulnerable to lower amounts of chemotherapeutics.