



Finanziato dall'Unione  
europea  
NextGenerationEU



Università  
degli Studi  
di Ferrara

## Borsa di Studio finanziata da fondi PNRR ex DM 352 del 09.04.2022 e da ITEL

**Missione 4, componente 2, linea di investimento 3.3**

*Assegnazione di nuovi dottorati triennali in programmi dedicati ai dottorati innovativi che rispondano ai bisogni di innovazione delle imprese*

### Tematica di ricerca

Approcci computazionali per la progettazione razionale di chelanti pseudo-peptidici radio marcati per applicazioni teranostiche (diagnostiche e terapeutiche)

***Computational approaches for the rational design of radio-labelled pseudo-peptide chelators for theranostic applications***

### Dottorato di Ricerca

Scienze chimiche

Ciclo di dottorato: XXXVIII

### Tipologia di Impresa e mesi frequenza obbligatoria

Industria radiofarmaceutica. Mesi 6

### Mesi frequenza obbligatoria all'estero

Mesi 6

### Obiettivi generali della ricerca

Il progetto si propone di applicare approcci computazionali innovativi per la progettazione razionale di inibitori della proteina attivatrice dei fibroblasti (fibroblast activation protein, FAP) a struttura peptido-mimetica ed elevato tempo di residenza. Il FAP, una glicoproteina di membrana della famiglia delle dipeptidil peptidasi (DPP) iper-espressa nella maggior parte dei tessuti tumorali e presente in quantità minime in tessuti sani, è un bersaglio strategico per lo sviluppo di radiofarmaci con funzione teranostica. Tra gli inibitori noti del FAP, 68Ga-FAPI-2 e 68Ga-FAPI-4 hanno dimostrato un profilo di sicurezza ed efficacia promettente ed un grado di biodistribuzione ottimale per l'imaging. Tali composti, tuttavia, sono dotati di un tempo di residenza troppo breve per poter essere sfruttati a fini diagnostico ed endoradioterapico. Attraverso l'analisi *In Silico* dell'interazione di questi composti con il FAP, il progetto si propone di razionalizzare le basi molecolari dei tempi di residenza nel sito di azione e di individuare nuovi siti di legame nell'intorno per la progettazione di inibitori con tempo di residenza prolungato. A tal fine, si sfrutteranno metodologie computazionali quali il docking molecolare covalente, la dinamica molecolare, e stime di energia libera di legame attraverso calcoli di "Free Energy Perturbation" (FEP). I composti migliori evidenziati dall'analisi *In Silico* verranno sintetizzati ed il loro profilo biologico valutato in collaborazione con i gruppi del prof. Guerrini e Prof. Paganelli (IRST, Meldola), rispettivamente.

#### **English version:**

*The project aims at applying cutting-edge computational approaches for the rational design of peptido-mimetic fibroblast activation protein (FAP) inhibitors with enhanced residence time. FAP, a cell surface glycoprotein of the Dipeptidyl Peptidase (DPP) family over-expressed in tumours and present at low expression levels in healthy tissues, is a promising target for the development of radiopharmaceuticals with theranostic activity. Of the FAP inhibitors known to date, 68Ga-FAPI-2 and 68Ga-FAPI-4 demonstrated promising results in terms of safety and efficacy and optimal tissue biodistribution for imaging purposes. These compounds, however, have a short residence time limiting their application for diagnostics and endoradiotherapy. Through an In Silico analysis of the binding of these inhibitors to FAP, the project aims at rationalising the molecular bases of their residence time and identifying additional anchoring points in the binding site to exploit for the design of analogues with enhanced residence time. To this aim, computational techniques such as covalent docking, molecular dynamics, and free energy perturbation (FEP) estimates will be used. The most promising compounds identified In Silico will be synthesized and their biological profile evaluated in collaboration with Prof. Guerrini's and Prof. Paganelli's (IRST, Meldola) research groups, respectively.*

**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**



Finanziato dall'Unione  
europea  
NextGenerationEU



Università  
degli Studi  
di Ferrara

Il progetto si pone l'obiettivo di contribuire allo sviluppo di nuovi dispositivi per la diagnostica, coerentemente con la tematica 6 del PNRR "Diagnostica e terapie innovative nella medicina di precisione" che prevede lo sviluppo di metodologie e tecnologie avanzate per la diagnosi e terapia di precisione. Poiché finalizzato alla progettazione razionale di sistemi di drug-delivery per l'imaging dei tumori, il progetto ha la capacità di contribuire nel medio e lungo termine alla crescita della competitività dell'industria italiana dei dispositivi medici e farmaci di precisione. La ricerca proposta risponde ai principi e finalità del Green Deal europeo con l'intento di ridurre l'inquinamento e promuovere l'uso efficiente delle risorse passando a un'economia pulita. Attraverso la progettazione razionale di nuove molecole, il progetto porterà ad una riduzione del numero di composti sintetizzati e testati e della quantità di reagenti utilizzati contribuendo al miglioramento della sostenibilità ambientale. La progettazione razionale di radiofarmaci innovativi con tempo di residenza prolungato nei tessuti bersaglio, permetterà di ridurre la quantità di farmaco necessario per la diagnostica e di scorie radioattive. A tal fine, il progetto risponde all'ambito di ricerca 5.1 (SALUTE) del PNR 2021-2027 finalizzato al progresso di tecnologie sanitarie efficaci e innovative tra cui lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici tramite processi produttivi il più possibile ecocompatibili.

**English version:**

*The project aims at contributing to the development of novel diagnostic tools in line with theme n. 6 ("Diagnostica e terapie innovative nella medicina di precisione") of Italian National Recovery and Resilience Plan (PNRR) entailing the development of methodologies and advanced technologies for diagnostics and precision medicine. Aimed at the rational design of drug delivery systems for tumour imaging, the project holds the potential to contribute in the medium and long term to the growth of the Italian medical device and precision pharmaceutical industry. The proposed research is in line with the European Green Deal principles aimed at reducing pollution and promoting an efficient use of resources to achieve the transition towards a green economy. Through the rational design of new drug candidates, the project will reduce the number of compounds synthesized and assayed and therefore the amount of reagents required, thus contributing to promote environmental sustainability. The rational design of novel radiopharmaceuticals with enhanced residence time in target tissues will enable the reduction of the amount of drug required for diagnostic application and as a result of radioactive waste. To this aim, the project meets the criteria of national research program (PNR 2021-2027, research theme 5.1 - health) aimed at advancing effective and innovative health technologies including novel diagnostic and therapeutic approaches by means of eco-friendly manufacturing processes.*