

## **Progetto e Piano formativo per un assegno di ricerca dal titolo: “Disegno razionale di nuovi inibitori della ricombinazione omologa” – Tutor: Dott. Federico Falchi**

La ricombinazione omologa è la via principale di riparazione del DNA. Questo processo è essenziale per le cellule sane ma purtroppo è anche causa di resistenza ai farmaci antitumorali nelle cellule cancerose. La ricombinazione omologa infatti ripara i danni che il farmaco cerca di indurre nella cellula tumorale per portarla in apoptosi.

Sfruttando le mutazioni (su BRCA) che causano difetti nella ricombinazione omologa, sono stati progettati farmaci in grado di agire selettivamente sulle cellule cancerose rispetto a quelle normali (inibitori PARP tipo Olaparib).

Purtroppo questi farmaci sono efficaci solo in caso di mutazioni su BRCA e non possono essere utilizzati in linee tumorali che non prevedono queste mutazioni. Comunque, in un nostro recente lavoro<sup>1</sup>, abbiamo dimostrato che è possibile utilizzare comunque questi farmaci anche in linee tumorali prive mutazioni su BRCA associando un inibitore della proteina RAD51. RAD51 infatti, interagendo con BRCA è responsabile della riparazione del DNA. In pratica gli inibitori di RAD51 rendono le cellule tumorali sensibili a Olaparib come se in queste fossero presenti mutazioni a livello di BRCA. L'attività di RAD51 è stata inibita sia per legame diretto al sito dell'ATP che è essenziale per l'attività catalitica di RAD51 sia per inibizione dell'interazione proteina-proteina tra RAD51 e BRCA. In questo secondo caso sono state sfruttate due differenti tasche<sup>2,3</sup>.

Considerando che l'attività della proteina RAD52<sup>4</sup> svolge un ruolo diretto nella ricombinazione e uno indiretto mediante stimolazione di RAD51, lo sviluppo del progetto prevede la ricerca di inibitori anche di RAD52.

Gli approcci che pensiamo di utilizzare prevedono l'inibizione diretta dell'interazione tra RAD52 e il DNA e l'inibizione della multimerizzazione di RAD52 mediante il disegno di inibitori dell'interazione tra i singoli monomeri (interazioni tipo proteina-proteina).

L'assegnista sarà coinvolto nel progetto e il suo ruolo sarà quello di cercare all'interno di database di piccole molecole commerciali potenziali inibitori di RAD52. Lo screening virtuale sarà condotto via preparazione della struttura della proteina, preparazione e filtrazione dei database molecolari, ricerca di potenziali siti bersagliabili e screening virtuale su questi mediante docking molecolare. I composti selezionati che dovessero risultare attivi saranno successivamente ottimizzati in termini di potenza e proprietà ADMET ricorrendo ai vari strumenti di modellistica molecolare di cui dispone il laboratorio.

---

### **Bibliografia**

- 1) Falchi, Federico et al. “Synthetic Lethality Triggered by Combining Olaparib with BRCA2-Rad51 Disruptors.” *ACS chemical biology* vol. 12,10 (2017): 2491-2497. doi:10.1021/acscchembio.7b00707
- 2) Bagnolini, Greta et al. “Synthetic Lethality in Pancreatic Cancer: Discovery of a New RAD51-BRCA2 Small Molecule Disruptor That Inhibits Homologous Recombination and Synergizes with Olaparib.” *Journal of medicinal chemistry* vol. 63,5 (2020): 2588-2619. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01526

3) Roberti, Marinella et al. "Rad51/BRCA2 disruptors inhibit homologous recombination and synergize with olaparib in pancreatic cancer cells." *European journal of medicinal chemistry* vol. 165 (2019): 80-92. doi:10.1016/j.ejmech.2019.01.008

4) Saotome, Mika et al. "Structural Basis of Homology-Directed DNA Repair Mediated by RAD52." *iScience* vol. 3 (2018): 50-62. doi:10.1016/j.isci.2018.04.005