



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO  
DI FARMACIA  
E BIOTECNOLOGIE

Bologna, 23/04/2026

## Allegato 1

Il presente progetto di ricerca multidisciplinare mira a sfruttare la letalità sintetica (LS) indotta da piccole molecole come strategia innovativa per l'oncologia di precisione. In particolare, i meccanismi di riparazione del DNA e di risposta al danno rappresentano un contesto privilegiato per identificare coppie di bersagli la cui inibizione combinata determina un fenotipo cellulare letale.

Un esempio consolidato di applicazione clinica della LS è rappresentato dall'impiego degli inibitori di PARP (PARPi) nei pazienti con mutazioni di BRCA. PARP è coinvolta nella riparazione delle rotture a singolo filamento, mentre BRCA1/2 svolgono un ruolo cruciale nella riparazione delle rotture a doppio filamento tramite ricombinazione omologa (HR), mediata dal reclutamento della ricombinasi RAD51 nei siti di danno. La compromissione simultanea di questi meccanismi di riparo determina un effetto di LS.

Recentemente è stato dimostrato che è possibile mimare farmacologicamente la sensibilità ai PARPi anche in cellule con BRCA2 funzionale, attraverso la combinazione di Olaparib con inibitori dell'interazione RAD51/BRCA2. Quando la via canonica di HR mediata da BRCA2/RAD51 è inibita, le cellule possono attivare un meccanismo alternativo di riparazione dipendente da RAD52. Questo pathway può contribuire alla sopravvivenza delle cellule tumorali, suggerendo RAD52 come un promettente bersaglio terapeutico, in particolare nei tumori con difetti di BRCA.

In questo contesto, si ipotizza che l'inibizione simultanea di PARP, RAD52 e dell'interazione RAD51/BRCA2 possa indurre una robusta LS "a tre vie" anche in cellule tumorali BRCA-proficienti. Inoltre, poiché la delezione di RAD52 (a differenza di RAD51) non è letale per le cellule sane, strategie basate sull'inibizione di RAD52 potrebbero presentare un profilo di tossicità più favorevole. Il/la candidato/a sarà coinvolto/a nello sviluppo e nell'ottimizzazione di nuove entità chimiche mirate all'inibizione dell'interazione RAD51/BRCA2 e di RAD52, mediante approcci avanzati di chimica farmaceutica. Particolare enfasi sarà posta sulla progettazione di molecole ibride e multitarget, inclusi dual inhibitors e degraders, in grado di modulare simultaneamente più bersagli associati alla LS.

Il progetto integrerà inoltre principi di green chemistry nei processi sintetici e farà uso di strumenti di intelligenza artificiale per supportare la progettazione molecolare e l'analisi retrosintetica.