

Fabrizio Manetti: curriculum vitae

POSIZIONE ACCADEMICA

Settore Concorsuale: 03/CHEM-07 Chimica Farmaceutica, Tossicologica, Nutraceutico-Alimentare, delle Fermentazioni e dei Prodotti per il Benessere e per la Salute

Settore Scientifico: CHEM-07/A Chimica farmaceutica

Qualifica: Professore Ordinario, Università degli Studi di Siena, Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia

ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE AL PERCORSO SCIENTIFICO E PROFESSIONALE

- 1993 - Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (Università degli Studi di Siena)
- Abilitazione all'esercizio della professione di Farmacista, 1993
- Novembre 1993-ottobre 1996 - Dottorato di ricerca in Scienze Farmaceutiche, Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico, Università degli Studi di Siena
- Novembre 1996-marzo 1997 – Borsa di studio post-dottorato, Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico, Università degli Studi di Siena
- 1997 – Trainee Experimental Scientist, Direzione Chimica Medicinale GlaxoWellcome
- Novembre 1997-aprile 1998 - Borsa di studio post-dottorato, Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
- Maggio 1998-febbraio 1999 - Borsa di studio post-dottorato, Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico, Università degli Studi di Siena
- 1998: Visiting scientist, Emory University (Atlanta, GA)
- Marzo 1999-ottobre 2002 - Assegno di ricerca, Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico, Università degli Studi di Siena
- 2002-2015 - Ricercatore (SSD CHIM/08), Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico, Università degli Studi di Siena
- 2015-2021 - Professore di seconda fascia (SSD CHIM/08), Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia, Università degli Studi di Siena
- Novembre 2021 - Professore di prima fascia (SSD CHIM/08), Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia, Università degli Studi di Siena
- Autore di 200 pubblicazioni scientifiche internazionali, 4 pubblicazioni in volume, 9 classi di brevetti, 16 comunicazioni orali a congressi nazionali ed internazionali, più di 60 poster

ATTIVITÀ DIDATTICA

- Anno accademico 2000-2001
Approcci computazionali alla progettazione dei farmaci, Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Siena
- Anno accademico 2001-2002
Elementi di statistica, Corso di Laurea Specialistica in Farmacia, Corso di Laurea in Controllo Qualità nel Settore Industriale Farmaceutico, Corso di Laurea in Tecniche Erboristiche, Corso di Laurea in Scienza e Tecnologia dei Prodotti Cosmetici
- Anno accademico 2002-2003
 - a. Analisi dei Prodotti Dietetici, Corso di Laurea in Controllo di Qualità nel Settore Industriale Farmaceutico e Corso di Laurea in Tecniche Erboristiche
 - b. Elementi di statistica, Corso di Laurea Specialistica in Farmacia, Corso di Laurea in Controllo Qualità nel Settore Industriale Farmaceutico, Corso di Laurea in Tecniche Erboristiche, Corso di Laurea in Scienza e Tecnologia dei Prodotti Cosmetici
- Anno accademico 2003-2004
 - a. Biotecnologie Farmaceutiche, Corso di Laurea Specialistica Interfacoltà in Biotecnologie per la Salute Umana

- b. Analisi dei Prodotti Dietetici, Corso di Laurea in Controllo di Qualità nel Settore Industriale Farmaceutico e Corso di Laurea in Tecniche Erboristiche
- c. Elementi di statistica, Corso di Laurea Specialistica in Farmacia, Corso di Laurea in Tecniche Erboristiche, Corso di Laurea in Scienza e Tecnologia dei Prodotti Cosmetici
- Anno accademico 2004-2005
 - a. Biotecnologie Farmaceutiche, Corso di Laurea Specialistica Interfacoltà in Biotecnologie per la Salute Umana
 - b. Metodologie Avanzate in Chimica Farmaceutica, Corso di Laurea Specialistica Interfacoltà in Biotecnologie per la Salute Umana
 - c. Analisi dei Prodotti Dietetici, Corso di Laurea in Controllo di Qualità nel Settore Industriale Farmaceutico e Corso di Laurea in Tecniche Erboristiche
 - d. Esercitazioni di statistica, Corso di Laurea in Scienza e Tecnologia dei Prodotti Cosmetici ed Erboristici
- Anno accademico 2005-2006
 - a. Biotecnologie Farmaceutiche, Corso di Laurea Specialistica Interfacoltà in Biotecnologie per la Salute Umana
- Anno accademico 2006-2007
 - a. Biotecnologie Farmaceutiche, Corso di Laurea Interfacoltà in Biotecnologie
 - b. "QSAR: Principles and Selected Case Studies" del Training Course "Molecular Design and Computer-assisted Combinatorial Chemistry", International Centre for Science and High Technology of UNIDO (ICS-UNIDO), Trieste
 - c. Drug Discovery and Drug Development, Corso Biotech Manager Esperto di Gestione Aziendale nel Settore delle Biotecnologie. Corso di Laurea in Economia Ambientale e in Scienze della Comunicazione
- Anno accademico 2007-2008
 - a. Biotecnologie Farmaceutiche, Corso di Laurea Interfacoltà in Biotecnologie
 - b. Biotecnologie Farmaceutiche, Corso di Laurea Specialistica Interfacoltà in Biotecnologie per la Salute Umana
 - c. Analisi dei Medicinali I, Corso di Laurea Specialistica in Farmacia
 - d. "Ligand-based drug design, introduction to the pharmacophoric approach, pharmacophore modeling and case studies" del corso "Introduction to Molecular Modeling in Drug Research: a computer chemistry course for PhD students" della Scuola di Dottorato in Scienza del Farmaco e delle Sostanze Bioattive della Università degli Studi di Pisa
- Anno accademico 2008-2009
 - a. Biotecnologie Farmaceutiche, Corso di Laurea Interfacoltà in Biotecnologie
 - b. Analisi dei Medicinali I, Corso di Laurea Specialistica in Farmacia
- Anno accademico 2009-2010
 - a. Analisi dei Medicinali I, Corso di Laurea Specialistica in Farmacia
 - b. Drug design and molecular modeling, Corso di Laurea Magistrale in Pharmaceutical Biotechnology
- Anno accademico 2011-2012, 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015, 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018, 2018-2019, 2019-2020

Analisi Chimico Farmaceutiche I, Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
- Anno accademico 2020-2021, 2021-2022, 2022-2023, 2023-2024, 2024-2025

Analisi Chimico-farmaceutica Qualitativa, Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
- Anno accademico 2013-2014

Didattica delle tecniche computazionali in chimica, PAS - Percorsi Abilitanti Speciali, Classi di abilitazione A013 (Chimica e tecnologie chimiche) e C240 (Laboratorio di chimica e chimica industriale)

b. Didattica di laboratorio delle tecniche computazionali in chimica, PAS - Percorsi Abilitanti Speciali, Classi di abilitazione C240 (Laboratorio di chimica e chimica industriale)

- Anno accademico 2014-2015

Didattica delle tecniche computazionali in chimica, TFA – Tirocinio Formativo Attivo, Classe di abilitazione A013 (Chimica e tecnologie chimiche)

- Anni 2016, 2017, 2018, 2019

Molecular modelling approaches to identify new small molecule drugs from natural sources, Master di II livello in Fitoterapia e Master di I livello in Fondamenti di Fitoterapia, Università di Siena

- Anno accademico 2016-2017, 2017-2018

Metodi di analisi dei farmaci, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Siena

- Anno accademico 2018-2019

Terapia del dolore: aspetti chimico-farmaceutici, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Siena

- Anni 2016, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024

Fondamenti di Chimica Farmaceutica, Istituto Tecnico Superiore (ITS) per le nuove tecnologie della vita – Fondazione Vita – Tecnico superiore per il sistema di qualità di prodotti e processi a base biotecnologica

- Anni 2017, 2018

Da una fonte naturale ad una preparazione farmaceutica, Alternanza scuola-lavoro: Liceo Scientifico Statale Galileo Galilei, Siena

ATTIVITÀ ISTITUZIONALI, INCARICHI ACCADEMICI E SCIENTIFICI

- Membro del comitato organizzazione del III European Workshop in Drug Design (EWDD, 2001), IV EWDD (2003), VI EWDD (2007) e VII EWDD (2009) presso l'Università di Siena
- Membro del comitato per la didattica del Corso di Laurea Interfacoltà in Biotecnologie, 2004-2007 e 2007-2010
- Rappresentante dei Ricercatori universitari e degli Assistenti del ruolo ad esaurimento nel Consiglio della Facoltà di Farmacia, 2004-2007
- Docente tutor degli studenti del Corso di Laurea Interfacoltà in Biotecnologie, 2004-2007 e 2007-2010
- Docente tutor degli studenti del terzo anno del corso di Laurea Specialistica in Farmacia (Università degli Studi di Siena), 2007-2008
- Membro del comitato ordinatore del corso di laurea magistrale in lingua inglese Pharmaceutical Biotechnology - Biotecnologie Farmaceutiche (classe LM-9) della Facoltà di Farmacia (Università degli Studi di Siena), 2008
- Vincitore di un bando di mobilità per docenti per un periodo di 4 settimane presso il King's College di Cambridge (UK), luglio-agosto 2011
- Membro dell'Open Innovation Drug Discovery Program Eli Lilly, 2012-2019
- Membro del Lilly Tuberculosis Drug Discovery Initiative, 2012-2019
- Membro del Consiglio di Corso Integrato PAS, 2013-2014
- Membro del comitato per la didattica del Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, 2012-2015
- Membro del Collegio dei Docenti della Scuola di Dottorato in Scienze Farmaceutiche, 2007
- Membro del Collegio dei Docenti della Scuola di Dottorato in Scienze Farmaceutiche con Sezione in Scienza e Tecnologia Cosmetiche, 2008-2011
- Membro del Collegio dei Docenti del Dottorato in Chemical and Pharmaceutical Sciences, dal 2011 ad oggi
- Membro del Centro Interuniversitario di Ricerca sulla Malaria (IMN), dal 2018 ad oggi
- Delegato del Direttore di Dipartimento per la presentazione dei prodotti VQR 2004-2010, VQR 2011-2014 e VQR 2015-2019
- Delegato del Direttore di Dipartimento per la Ricerca e la VQR (2022).
- Referente operativo del Workshop “Nuove imprese e nuovi imprenditori”, area Life Sciences nell'ambito del progetto UsienaOpen, 2013

- Membro della commissione dipartimentale (Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia) per la Programmazione Strategica di Ateneo, 2016-2018
- Departmental Coordinator del programma Erasmus + (area Chemistry) con l'università di Würzburg, Germania, 2017-2024
- Docente di riferimento del Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche per la valutazione da parte della Commissione di Esperti per la Valutazione (CEV), 2018
- Coordinatore del gruppo di ricerca "Drug Design and Synthesis" dell'Università di Siena
- Co-fondatore e socio della spin-off Lead Discovery Siena
- Iscritto all'albo REPRISE degli esperti scientifici per la sezione Ricerca di base
- Proponente delle candidature per l'edizione 2020-2021 del Premio Internazionale "Lombardia è Ricerca" della Regione Lombardia
- Membro della Commissione nazionale per l'Abilitazione Scientifica Nazionale alle funzioni di professore universitario di prima e seconda fascia del Settore Concorsuale 03/D1 CHIMICA E TECNOLOGIE FARMACEUTICHE, TOSSICOLOGICHE E NUTRACEUTICOALIMENTARI, nominata con Decreto Direttoriale n. 2177 del 19/12/2023

ATTIVITÀ DI REVISORE

- PRIN 2007 (MIUR), PRIN 2012 (MIUR)
- IDEA Giovani Ricercatori Università di Bari 2009
- Nova Scotia Health Research Foundation 2011
- Futuro in Ricerca 2012 (MIUR)
- Fonds National de la Recherche, Luxembourg (CORE 2012)
- Programma SIR (Scientific Independence of young Researchers) 2014 (MIUR)
- United States-Israel Binational Science Foundation (2014)
- Valutazione prodotti VQR 2004-2010, VQR 2011-2014 e VQR 2015-2019
- Bando Giovani Ricercatori Protagonisti, Università degli Studi di Firenze, 2015
- Fondo di Ateneo per la Ricerca, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, 2017 e 2018
- Fondo di Ateneo per la Ricerca, Università di Camerino, 2018
- Valutazione progetti "Interventi di sostegno alla ricerca" - Regione Autonoma della Sardegna, 2018
- National Science Centre Poland, 2020
- Industry-Driven Research, Latvia, 2021
- Czech Science Foundation, 2023
- The National Centre for Research and Development, Poland, 2024
- Czech Science Foundation, 2024
- Latvian Council of Science, 2024
- Svolge attività di Revisore per riviste internazionali: ACS Medicinal Chemistry Letters, Arabian Journal of Chemistry, Archiv der Pharmazie, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Carbohydrate Research, Cell & Tissue Research, Cellular and Molecular Life Sciences, Chemosphere, Computational Biology and Chemistry, Current Molecular Pharmacology, European Journal of Pharmaceutical Sciences, European Journal of Medicinal Chemistry, Expert Opinion On Drug Discovery, Expert Opinion On Therapeutic Patents, Frontiers in Agricultural Science and Engineering, Fundamental & Clinical Pharmacology, Future Medicinal Chemistry, International Journal of Medicinal Chemistry, International Journal of Molecular Sciences, Journal of Agricultural and Food Chemistry, Journal of Chemical Information and Modeling, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, Journal of Functional Food, Journal of Medicinal Chemistry, Medicinal Chemistry Communications, Medicinal Research Reviews, Molecules, Nature Communications, Oncogene, Oncotarget, Organic &

PARTECIPAZIONE A PROGETTI DI RICERCA INTERNAZIONALI E NAZIONALI AMMESSI AL FINANZIAMENTO

- Partecipante: HPRN-CT-2000-00018, Design and synthesis of novel paclitaxel (taxol) mimics using a common pharmacophore model for microtubule-stabilising anticancer agents (MSAAs), dal 01-09-2000 al 31-08-2004
- Partecipante: PRIN 2002038577, Ischemia cerebrale: progettazione razionale, sintesi e valutazione biologica di modulatori dell'ossido nitrico sintetasi (nNOS) e di ligandi adenosinici a struttura non classica, dal 16-12-2002 al 18-01-2005
- Partecipante: PRIN 2003037879 Sintesi e riconoscimento molecolare di leganti per il DNA bioconiugati con PNA-PEG, dal 20-12-2003 al 12-12-2005
- Partecipante: LSHB-2003-503480 TRIOH, Targeting replication and integration of HIV, dal 01-01-2004 al 30-06-2007
- Partecipante: PRIN 2004037521, Progettazione razionale, sintesi e valutazione biologica di modulatori di pathways biochimici che coinvolgono l'ossido nitrico sintetasi (nNOS), la poliammino ossidasi (PAO), la agmatinasi ed il recettore adenosinico A1, dal 30-11-2004 al 22-12-2006
- Partecipante: LSHP-CT-2006-037257 ExCellENT-HIT Exploiting Cellular Export of Nuclear Transcripts as HIV Innovative Therapy, dal 01-11-2006 al 31-10-2008
- Partecipante: PRIN 2006030948, Basi molecolari per lo sviluppo di nuovi agenti neuroprotettori: progettazione razionale, sintesi e valutazione biologica di antagonisti dei recettori A1, A2A e CB1 e di agenti capaci di modulare la produzione di ossido nitrico (NO), dal 09-02-2007 al 23-03-2009
- Partecipante: CARIPLO 2006.0880/10.8485, Sviluppo e caratterizzazione di nuovi farmaci antitubercolari con approcci chimico-informatici, microbiologici, molecolari e proteomici, dal 01-07-2007 al 30-12-2009
- Partecipante: HEALTH-F3-2008-201032 THINC, Targeting HIV integration co-factors, targeting cellular proteins during nuclear import or integration of HIV, dal 01-03-2008 al 29-02-2012
- Partecipante: PRIN 2008A732KT, Progettazione, sintesi, studi SAR e di molecular modelling di nuovi composti a struttura pirrolica, derivati dal BM 212, e a struttura pirazolica, dal 22-03-2010 al 22-11-2012
- Partecipante: PRIN 2010W2KM5L, Bloccare la replicazione di HIV-1 attraverso un approccio rivolto verso diversi bersagli molecolari, dal 01-02-2013 al 03-02-2014
- Partecipante: ITT, call 2013, Targeting Hedgehog signaling in Imatinib-resistant chronic myeloid leukemia employing microRNAs as markers of efficacy, 2015-2018
- Partecipante: PRIN 2015LZE994, Insights into the functions of DNA damage processing and repair factors to design novel selective anticancer drugs, dal 11-10-2016 al 05-02-2020
- Finanziamento delle attività base di ricerca, MIUR (punteggio produzione scientifica: 83), 2017
- Piano di Sostegno alla Ricerca, Università di Siena, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021
- Partecipante: AIRC IG2017, project code 20758, Antibody drug conjugates armed with Smoothed inhibitors for the treatment of melanoma, dal 2017
- Partecipante: GLI_SELATHER, Pre-clinical development and characterization of GLI-selective therapeutics for treatment of basal cell carcinoma and melanoma, Bando Salute Regione Toscana 2018
- Membro del progetto ARTES4.0 – Advanced Robotics and enabling digital TEchnology and Systems (MISE, D.D. del 29.01.2018)
- Responsabile Unità di Ricerca PRIN 2017SA5837: Exploiting synergy in molecular targeted anticancer chemotherapy: synthesis, optimization, mechanism of action determination and biological validation in cellular and animal models of novel molecules targeting convergent metabolic pathways in cancer, dal 29-08-2019

- Responsabile Nazionale PRIN20207CNBE4: A Flexible antibody-drug conjugate Approach for Innovative antiviral THERapy (FAITH), dal 25-04-2022
- Docente Referente del progetto F-Lab 2019 e F-Lab 2020, Università di Siena
- Collaboratore Esterno: Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, New weapons against *Mycobacterium abscessus* and other nontuberculous mycobacteria, 2020
- Partecipante: PNRR CN00000041 – “National Center for Gene Therapy and Drugs based on RNA Technology” – CUP B63C22000610006
- Partecipante: PNRR PE00000007 - “One Health Basic and Translational Research Actions addressing Unmet Needs on Emerging Infectious Diseases” – CUP B63C22001400007
- Partecipante PRIN2022BNSNS2 - “Targeting microglia CB2 Receptors with novel multisite ligands: a multidisciplinary and translational study for the identification of an innovative multiple sclerosis therapy”, dal 16-10-2023

PRINCIPALI LINEE DI RICERCA

L'attività di ricerca è basata sulla applicazione di approcci computazionali di tipo *structure-based ligand design* (*homology modeling*, *molecular docking* e dinamica molecolare) e *ligand-based ligand design* (modelli farmacoforici, modelli SAR, QSAR e 3D QSAR) finalizzati alla identificazione di nuove molecole bioattive tramite tecniche di *virtual screening* di banche dati commerciali e non (*hit identification* e *drug repurposing*), alla razionalizzazione delle relazioni fra la struttura dei composti e la loro attività biologica, alla ottimizzazione del profilo di attività e di ADME degli stessi composti (*hit-to-lead optimization*) tramite modifiche strutturali suggerite dalle simulazioni di modellazione molecolare.

Le principali linee di ricerca, classificate sulla base all'agente patogeno o del *target* macromolecolare studiato, sono riportate di seguito.

- Composti ad attività antimicobatterica

Lo studio è iniziato con la generazione di un modello farmacoforico per composti 1,5-diaril pirrolici ad attività antitubercolare capaci di inibire la formazione della parete dei micobatteri. Tale modello ha permesso la razionalizzazione delle relazioni fra struttura ed attività dei composti della serie di BM212 e la loro ottimizzazione strutturale basata sulla modulazione delle proprietà lipofile e sul confronto strutturale con altri composti aventi lo stesso bersaglio, identificato nella proteina di membrana MmpL3. Sono stati ideati, sintetizzati e saggiati derivati pirazoli e pirazolonici, mentre l'originale nucleo 1,5-diaril pirrolico è stato semplificato eliminando uno dei due pendagli aromatici. I composti risultati hanno mostrato una attività estremamente interessante anche in vivo in modelli murini di tubercolosi. Tali composti rimangono ad oggi una delle poche classi di agenti antimicobatterici capaci di bloccare MmpL3 e sono frequentemente citati nella letteratura scientifica del settore.

Tale progetto ha visto la collaborazione con tre gruppi di ricerca italiani, è stato finanziato con i contributi CARIPLO 2006.0880/10.8485 e PRIN 2008A732KT, ha prodotto 2 classi di brevetti (Pyrrole compounds as inhibitors of *Mycobacteria*, synthesis thereof and intermediates thereto; Derivatives of 1-[[1,5-bis(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl]methyl]-4-methylpiperazine, synthesis and use thereof).

- 2) Composti capaci di modulare la via di segnalazione di Hedgehog

La via di segnalazione di Hedgehog è principalmente attiva nelle fasi di sviluppo embrionale. Nell'adulto, il malfunzionamento del segnale, a livello di messaggeri (tipo Smoothed, Smo) o effettori (tipo GLI1), è associato a forme tumorali di diverso tipo. Un modello farmacoforico generato sui pochi inibitori di Smo disponibili ha permesso di identificare una classe di aciluree attive come antagonisti di Smo. La successiva fase di ottimizzazione basata su simulazioni di *docking* ha suggerito la trasformazione in acilguanidine la cui attività è migliorata significativamente (concentrazione nanomolare) e si è mantenuta anche in vivo.

Un protocollo computazionale analogo ha portato alla scoperta di derivati chinolonici ad attività agonista nei confronti di Smo.

Infine, un composto di origine naturale noto come inibitore di GLI1 è stato usato per generare un modello farmacoforico col quale sono state identificate due delle poche classi di composti ad

oggi note fra i modulatori negativi di GLI1. Si tratta di derivati pirazolo-pirimidinici e tiofenici capaci di ridurre l'attività di GLI1 e risultati attivi a concentrazioni sub-micromolari in linee cellulari di melanoma e medulloblastoma.

Tali progetti hanno visto la collaborazione con l'Istituto Toscano Tumori di Firenze (ora ISPRO) e con SigmaTau Svizzera (ora Alfasigma), sono stati finanziati con il contributo di SigmaTau Svizzera, ITT2013, AIRC IG2017/20758 e GLI_SELATHER, hanno prodotto 4 classi di brevetti (Quinolinone derivatives; Acyl guanidine derivatives modulating the Hedgehog protein signaling pathway; *N*-Acylthiourea and *N*-acylurea inhibitors of the Hedgehog protein signalling pathway; GLI1 inhibitors and uses thereof).

- 3) Inibitori di chinasi (principalmente Src e Abl)

La classe delle pirazolo[3,4-*d*]pirimidine è stata ampiamente esplorata sia con approcci di *structure-based* che di *ligand-based drug design* per l'identificazione di nuovi composti capaci di inibire le tirosina chinasi Src e Abl, la cui eccessiva attivazione è correlata alla presenza di tumori solidi (per esempio, il tumore della mammella o del tessuto osseo nel caso di Src) o del sangue (la leucemia mieloide cronica in cui è coinvolta Abl). Simulazioni di *molecular docking* e dinamica molecolare hanno permesso di stabilire le interazioni ligando/chinasi che sono poi state codificate in un modello farmacoforico usato sia per l'ottimizzazione strutturale delle molecole originali che per un *virtual screening* di banche dati di composti commerciali che ha portato alla identificazione di tiazoli e tiadiazoli come potenti inibitori di Src, anche nelle sue forme mutate. Il progetto di ricerca sui derivati pirazolo-pirimidinici ha coinvolto una serie numerosa di gruppi di ricerca nazionali ed internazionali, è stato in parte finanziato con il contributo PRIN 2017SA5837, ha prodotto 2 classi di brevetti (New 4-substituted derivatives of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine and pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and uses thereof; 4-Substituted derivatives of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine and pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and uses thereof).

Le tecniche del modellismo molecolare sono state anche applicate allo studio di altre chinasi, tipo Pim-1, LIM, RET e ERK8, coinvolte in varie patologie.

- 4) Composti ad attività antivirale ed anti-HIV-1

Varie fasi dell'infezione del virus HIV-1 sono state studiate tramite utilizzo di tecniche di modellazione molecolare.

Sono stati analizzati inibitori del processo di accoppiamento fra virus e cellula ospite (i cosiddetti *entry inhibitors*), simulando il meccanismo attraverso il quale composti polianionici possano legare la glicoproteina gp120 o possano interferire con l'attività della proteina NCp7, entrambe presenti nel capsido virale. Innovativo è stato l'approccio anti-HIV-1 basato sulla modulazione della interazione fra il cofattore umano DDX3 ed il capsido virale. In questo caso, l'applicazione di un protocollo computazionale basato sull'uso di modelli farmacoforici e simulazioni di *docking* ha permesso l'identificazione del primo ligando del sito ATPasico di DDX3, capace di impedire l'infezione virale. Lo stesso approccio ha permesso poi di identificare composti capaci di bloccare il sito RNAsico di DDX3.

Parte del lavoro è stata anche dedicata alla ideazione di nuovi inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa di HIV-1 e di inibitori della dimerizzazione della stessa trascrittasi. Interessante è anche il contributo nello studio degli inibitori dell'integrasi.

Tali progetti hanno visto la collaborazione con una serie numerosa di gruppi di ricerca europei ed italiani e sono stati finanziati con i contributi TRIOH, ExCellENT-HIT, THINC e PRIN 2010W2KM5L.

Altri ambiti dell'attività di ricerca hanno studiato composti ad attività antivirale nei confronti del virus Sendai e dei poliovirus.

- 5) Simulazione delle interazioni fra enzimi ed i relativi ligandi o substrati

L'approccio dello *structure-based ligand design* è stato applicato in alcuni casi per ipotizzare il meccanismo attraverso il quale un enzima fosse in grado di processare i propri substrati o di interagire con ligandi non endogeni. È stata simulata la reazione di idrolisi di substrati arilpropionici ad opera della lipasi di *Candida cepacia*, il modo di interazione di composti poliamminici con una poliammino ossidasi (PAO, progetto finanziato con il contributo PRIN 2004037521), il meccanismo di ossidazione di composti trichetonici ad opera della

idrossifenilpiruvato diossigenasi umana (HPPD, questo progetto ha prodotto la classe di brevetti Treatment of alkaptonuria and tyrosinemia type 1).

Le simulazioni di *docking* e dinamica molecolare hanno permesso di ipotizzare le interazioni fra la COX-2 umana ed alcuni derivati acidi, eteri od esteri del pirrolo ad attività analgesica ed antiinfiammatoria, suggerendo semplificazioni strutturali e variazioni del logP che hanno portato ad un miglioramento del profilo di *binding*.

- 6) Studi di composti antimitotici che stabilizzano i microtubuli

Lo studio nasce come tentativo di razionalizzazione delle relazioni struttura-attività di composti della classe dei tassani e di generazione di un modello di interazione con la tubulina che potesse comprendere anche le altre classi strutturali caratterizzate da un meccanismo d'azione uguale a quello del paclitaxel (epotiloni, sarcodictine, eleuterobine, etc.). Il modello farmacoforico comune generato per le più importanti classi di agenti stabilizzanti i microtubuli risulta essere in accordo con i dati di attività noti. Tale progetto ha visto la collaborazione con una serie numerosa di gruppi di ricerca europei ed italiani ed è stato finanziato con il contributo HPRN-CT-2000-00018.

- 7) Ligandi di recettori accoppiati a proteine G

- 7a) Antagonisti dei recettori adrenergici α_1

Inizialmente è stato costruito un modello farmacoforico per gli antagonisti dei recettori adrenergici α_1 che è stato successivamente utilizzato per la razionalizzazione dell'attività di derivati arilpiperazini e la ideazione di composti a maggiore affinità e selettività. Il modello farmacoforico iniziale è stato successivamente sviluppato per razionalizzare i dati di affinità di composti antagonisti del sottotipo recettoriale α_{1D} . Tale progetto ha visto la collaborazione con tre gruppi di ricerca italiani.

- 7b) Ligandi del recettore adenosinico A1

Modelli 3D QSAR e simulazioni di *docking* molecolare hanno permesso di codificare le l'affinità di una serie di ligandi del recettore adenosinico A1 suggerendo modifiche strutturali per il miglioramento del profilo biologico degli stessi. Tale progetto ha visto la collaborazione con una serie numerosa di gruppi di ricerca italiani ed è stato finanziato con i contributi PRIN 2002038577, PRIN 2004037521 e PRIN 2006030948.

- 7c) Agonisti del recettore GPR40/FFAR1

Uno studio approfondito della struttura tridimensionale di FFAR1 ha permesso di ipotizzare l'esistenza di un sito allosterico per ligandi agonisti, confermato da un altro gruppo di ricerca tramite cristallografia a raggi X. Questo sito è in grado di ospitare composti ibridi quercetina-oleato sintetizzati dal nostro gruppo di ricerca, oltre ad altri agonisti totali di FFAR1. Parallelamente, un modello farmacoforico di tipo *structure-based*, derivato da un co-cristallo di FFAR1 ed un suo agonista allosterico parziale, ha permesso che farmaci noti della classe dei fibrati e dei retinoidi fossero riposizionati come agonisti allosterici di FFAR1 da poter avviare allo studio come agenti terapeutici per il diabete mellito di tipo 2.

- 7d) Ligandi del recettore GPR120 (FFAR4) e GPR55

Tramite simulazioni di *homology modeling*, sono state costruite le strutture tridimensionali dei due recettori e successivamente usate per calcoli di *docking* molecolare mirati alla identificazione delle interazioni fra tali recettori ed i relativi ligandi sintetici.

- 7e) Ligandi del recettore GABA_B

Una analisi dei possibili siti di legame sulla struttura dimerica del recettore ha permesso l'identificazione di una porzione della subunità B1a capace di legare il derivato chinolonico COR758, un modulatore allosterico negativo di GABA_B. Se l'ipotesi fosse confermata, si tratterebbe della identificazione di un nuovo sito allosterico per modulatori negativi di GABA_B. Tale progetto ha visto la collaborazione con una serie numerosa di gruppi di ricerca italiani ed europei.

INDICATORI BIBLIOMETRICI DELLE PUBBLICAZIONI

- Numero totale di pubblicazioni (200)
- Numero totale di citazioni 7087 (Scopus, 9 maggio 2025)

- *h*-index: Scopus 49

RICONOSCIMENTI E PREMI PER LA RICERCA FARMACEUTICA E L'ATTIVITÀ SCIENTIFICA

- Premio Farindustria per la ricerca farmaceutica, 2004
- Start Cup Toscana: Il premio alle idee innovative toscane, 2009

CONSEGUIMENTO DELLA TITOLARITÀ DI BREVETTI

1) Quinolinone Derivatives

CA2817388 (A1), CA2817388 (C), EP2640388 (A1), EP2640388 (B1), FR2967353 (A1), FR2967353 (B1), JP2013543861 (A), JP5914509 (B2), US2013267559 (A1), US9061997 (B2), WO2012066478 (A1), ES2651015 (T3)

2) Acyl Guanidine Derivatives Modulating the Hedgehog Protein Signaling Pathway

WO2011010013 (A1), US2012196865 (A1), CA2769474 (A1), CA2769474 (C), EP2456754 (A1), EP2456754 (B1), FR2948367 (A1), JP2013500248 (A), JP5894915 (B2), US8889678 (B2)

3) *N*-Acylthiourea and *N*-Acylurea Inhibitors of the Hedgehog Protein Signalling Pathway

CA2722258 (A1), CA2722258 (C), EP2291352 (A2), EP2291352 (B1), FR2930552 (A1), FR2930552 (B1), JP2011519832 (A), JP5819188 (B2), US2011275663 (A1), US9073835 (B2), WO2009130422 (A2), WO2009130422 (A3), ES2651272 (T3)

4) Pyrrole Compounds as Inhibitors of *Mycobacteria*, Synthesis Thereof and Intermediates Thereto

EP2195289 (A2), EP2195289 (B1), EP2045237 (A1), WO2009040755 (A2), WO2009040755 (A3), US2010197672 (A1), US8304410 (B2)

5) New 4-Substituted Derivatives of Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine and Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and Uses Thereof

EP2201013 (A2), EP2201013 (B1), WO2009034547 (A2), WO2009034547 (A3), US2010249152 (A1), US8466164 (B2)

6) Derivatives of 1-{[1,5-bis(4-chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-pyrrol-3-yl]methyl}-4-methylpiperazine, Synthesis and Use Thereof

EP2172451 (A2), EP2172451 (A3), WO2006092822(A2), WO2006092822(A3), US2009281094(A1), US7910581 (B2), US2011144109 (A1), US8012970 (B2), EP1866283 (A2), ITRM20050094 (A1)

7) 4-Substituted Derivatives of Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine and Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and Uses Thereof

WO2004106340 (A2), WO2004106340 (A3), WO2004106339 (A2), WO2004106339 (A3), US2007010510 (A1), US7589086 (B2), DE602004012559 (T2), ES2304252 (T3), EP1638966 (A2), EP1638966 (B1), CA2527496 (A1), CA2527496 (C), AT389653 (T), JP2007500206 (A), JP4642766 (B2), ITRM20030263 (A1), ITRM20030264 (A1)

8) Treatment of Alkaptonuria and Tyrosinemia Type 1

WO2017144583 (A1), EP3419609 (A1), ITUB20160972 (A1)

9) GLI1 Inhibitors and Uses Thereof

EP3388419 (A1)

Fabrizio Manetti: curriculum vitae (english version)

“Laurea” degree (summa cum laude) in Pharmaceutical Chemistry and Technology (Chimica e Tecnologia Farmaceutiche)

1996 - Ph.D. in Medicinal Sciences from the University of Siena, Italy

1997 - Visiting scientist (Glaxo-Wellcome, Verona, Italy)

1997-1998 – Post-doctoral position (Department of Chemistry, University of Rome "La Sapienza")

1998-1999 - Post-doctoral position (University of Siena)

1999-2002 - Assegnista di ricerca (University of Siena)

2002-2015 - Assistant Professor (University of Siena)

2015-2021 - Associate Professor of Medicinal Chemistry (University of Siena)

From 2021 - Full Professor of Medicinal Chemistry (University of Siena)

Author or co-author of 200 papers and reviews in international journals (H-index 49, 7087 citations: Scopus, May 9, 2025), 13 international patents (granted), and more than 60 posters and oral communications.

Reviewer for several international scientific journals, such as ACS Medicinal Chemistry Letters, Arabian Journal of Chemistry, Archiv der Pharmazie, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Carbohydrate Research, Cell & Tissue Research, Cellular and Molecular Life Sciences, Chemosphere, Computational Biology and Chemistry, Current Molecular Pharmacology, European Journal of Pharmaceutical Sciences, European Journal of Medicinal Chemistry, Expert Opinion On Drug Discovery, Expert Opinion On Therapeutic Patents, Frontiers in Agricultural Science and Engineering, Fundamental & Clinical Pharmacology, Future Medicinal Chemistry, International Journal of Medicinal Chemistry, International Journal of Molecular Sciences, Journal of Agricultural and Food Chemistry, Journal of Chemical Information and Modeling, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, Journal of Functional Food, Journal of Medicinal Chemistry, Medicinal Chemistry Communications, Medicinal Research Reviews, Molecules, Nature Communications, Oncogene, Oncotarget, Organic & Biomolecular Chemistry, Synthesis, Pest Management Science, Tumor Biology, Journal of ImmunoTherapy of Cancer.

Reviewer for: Bando Giovani Ricercatori Protagonisti, Università degli Studi di Firenze, 2015; Fondo di Ateneo per la Ricerca, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, 2017 e 2018; Fondo di Ateneo per la Ricerca, Università di Camerino, 2018; Valutazione progetti "Interventi di sostegno alla ricerca" - Regione Autonoma della Sardegna, 2018; National Science Centre Poland, 2020; Industry-Driven Research, Latvia, 2021; Czech Science Foundation, 2023; The National Centre for Research and Development, Poland, 2024; Czech Science Foundation, 2024; Latvian Council of Science, 2024; United States-Israel Binational Science Foundation (2014), Programma SIR 2014 (MIUR); Fonds National de la Recherche, Luxembourg (CORE 2012); Futuro in Ricerca 2012 (MIUR); Nova Scotia Health Research Foundation 2011; IDEA Giovani Ricercatori Università di Bari 2009; PRIN 2007 and 2012 (MIUR); VQR 2004-2010; VQR 2011-2014; VQR 2015-2019.

Academic courses: “Approcci computazionali alla progettazione dei farmaci”, “Elementi di statistica”, “Analisi dei Prodotti Dietetici”, “Biotecnologie Farmaceutiche”, “Metodologie Avanzate in Chimica Farmaceutica”, “Drug Discovery and Drug Development”, “Analisi dei Medicinali I”, “Didattica delle tecniche computazionali in chimica”, “Didattica di laboratorio delle tecniche computazionali in chimica”, “Fondamenti di Chimica Farmaceutica”.

From 2011: “Analisi Chimico Farmaceutiche I”, now “Analisi Chimico-farmaceutica Qualitativa”.