

Dott.ssa LAURA GORACCI

**Relazione sull'attività didattica e scientifica svolta durante il terzo anno di
contratto RTD-B (1/08/2020-31/07/2021)**

Dott.ssa Laura Goracci –breve Curriculum Vitae

Luogo e data di nascita: Columbus-OHIO (USA), 1976.

Posizione attuale (1/08/2021-presente):

Professore Associato per il settore scientifico-disciplinare CHIM/06-Chimica Organica, presso il DCBB, Università degli Studi di Perugia.

Formazione:

Gennaio 2004 Titolo di Dottore di Ricerca in Scienze Chimiche - Università degli Studi di Perugia
Gennaio 2004 Titolo di Dottore di Ricerca in Chimica Organica - Università di Bordeaux 1
Novembre 2000 Titolo di Dottore in Chimica (110/110 e lode) - Università degli Studi di Perugia

Precedenti posizioni:

2018-2021 RTD-B (SSD CHIM/06)- DCBB Università degli Studi di Perugia (programma “Dipartimenti di Eccellenza 2018-2022)
2017-2018 Assegnista di Ricerca - DCBB, Università degli Studi di Perugia. Titolo: “Studio di alterazioni lipidiche indotte da farmaci”.
2015-2017 RTD-A (SSD CHIM/06) - DCBB, Università degli Studi di Perugia.
2012-2015 RTD-A (SSD CHIM/06) - DCBB, Università degli Studi di Perugia.
2012 Principal investigator presso la ditta Molecular Discovery Ltd. (UK). Attività di ricerca volta allo studio di processi di biotrasformazioni di xenobiotici. (6 mesi).
2011-2012 Assegnista di Ricerca - Dipartimento di Scienze Chimiche dell’Università di Catania. Titolo: “Progettazione e sintesi di nuovi antibatterici per ceppi resistenti”
2008-2011 Principal investigator presso la ditta MIA srl (Multivariate Infometric Analysis - Italy).
2004-2008 Assegnista di Ricerca - Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Perugia. Attività di Ricerca intitolata “Sintesi e Caratterizzazione di molecole anfifiliche per riconoscimento molecolare e ionico”.

Attività di ricerca presso Università straniere

2015 -invited researcher, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Ginevra - 3 mesi.
2005 - attività di ricerca presso l’OHIO State University, Dipartimento di Ingegneria Chimica - 6 mesi.
2001-2003 - attività di ricerca presso il Dipartimento di Chimica Organica ed Organometallica dell’Università di Bordeaux 1 - 6 mesi.

Abilitazioni conseguite:

2018 – Abilitazione nel settore concorsuale **03/C1 (CHIMICA ORGANICA)** - prima fascia (ASN 2016)
2017 – Abilitazione nel settore concorsuale **03/C1 (CHIMICA ORGANICA)** - seconda fascia (ASN 2016)
2017 – Abilitazione nel settore concorsuale **03/D1 (CHIMICA E TECNOLOGIE FARMACEUTICHE, TOSSICOLOGICHE E NUTRACEUTICO-ALIMENTARI)** - seconda fascia (ASN 2016)
2017 – Abilitazione a Maître de conférences–section **32 - Chimie organique, minérale, industrielle** (n° qualificazione : 17232305041) (Francia)

Autrice di 73 pubblicazioni su riviste internazionali (1739 citazioni, h-index di 27 - dati scopus, 30/08/2021)

Attività di ricerca e didattica

periodo di riferimento: 1/08/2020-31/07/2021

Attività di ricerca

La contrattualizzazione della Dott.ssa Laura Goracci come Ricercatore a Tempo Determinato di tipo B (art. 24, comma 3-lett. B, legge 240/2010) presso il Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie dell'Università degli Studi di Perugia è stata finanziata nell'ambito del progetto AMIS, nel programma "Dipartimenti di Eccellenza 2018-2022" e si è conclusa il 31/07/2021.

L'attività di ricerca ha avuto come oggetto "Approcci sperimentali e chemoinformatici per la determinazione e la predizione del rischio di tossicità associato a composti organici e a loro metaboliti", e si inseriva nell'attività del laboratorio H-ECox. In breve, l'attività di ricerca era incentrata nella messa a punto di metodiche sperimentali high-throughput e chemoinformatiche per la determinazione e della predizione del rischio di tossicità associato a molecole organiche e ai loro metaboliti.

Durante il terzo anno di contratto, l'attività di ricerca è proseguita principalmente nei seguenti ambiti:

- 1. sviluppo di approcci high-throughput per l'identificazione di tossicità relativa ai composti organici, e loro applicazioni in vari campi della chimica organica e farmaceutica;**
- 2. ricerca di composti con proprietà antivirale contro il virus SARS-Cov-2;**
- 3. progettazione di Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) con proprietà antitumorale e studio della loro stabilità metabolica;**
- 4. studio di agenti superattivanti l'enzima α -chimotripsina;**

Si descrivono brevemente i risultati raggiunti.

1) sviluppo di approcci high-throughput per l'identificazione di tossicità relativa ai composti organici, e loro applicazioni in vari campi della chimica organica e farmaceutica

- Sono proseguiti gli studi per l'ottimizzazione di metodi cheminformatici per l'identificazione dei lipidi in studi di lipidomica, identificando e codificando nuove regole di frammentazione per alcune classi lipidiche (es. glicolipidi, fosfolipidi). I nuovi algoritmi sono stati applicati in diversi studi di lipidomica untargeted attraverso le seguenti collaborazioni (citando le principali):
 - **Prof. Irwin Kurland** (Albert Einstein College Of Medicine, New York, USA): validazione di algoritmi cheminformatici e della performance di Lipostar con dati acquisiti con Shimadzu LCMS 9030 (poster sottomesso al 69th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, 31/10-4/11/2021).
 - **Dr. Yulia Grishchuk** (Harvard Medical School, Boston, USA): lipidomica untargeted su plasmi di pazienti affetti da Mucopolipidosi IV (studio ancora in corso).

- **Dott. Enrico Garattini** (Istituto Mario Negri): ruolo di cardiolipine, mitocondri e autofagia nel processo di differenziamento attivato dall'acido all-trans retinoico nella leucemia promielocitica acuta (manoscritto revisionato in fase di preparazione).
 - **Prof. Paolo Gresele** (Dipartimento di Medicina e Chirurgia, sezione di Medicina Interna e Cardiovascolare-Stroke Unit dell'Università degli studi di Perugia): studio del lipidoma plasmatico e piastrinico in pazienti con infezione da SARS-Cov-2 (studio ancora in corso)
 - **Dott.ssa Jessica Rosati** (IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza – Mendel): studi di lipidomica untargeted su cellule da pazienti con sindrome Smith-Magenis (manoscritto revisionato in fase di preparazione).
- Inoltre è proseguita la collaborazione con la Dott.ssa Maria Fedorova della Leipzig University per lo sviluppo di nuove procedure cheminformatiche per l'analisi dell'epilipidoma, in quanto la Dott.ssa Goracci era (ed è tuttora) impegnata quale membro del **Management Committee della Cost action CA19105 - LipidNET- Pan-European Network in Lipidomics and Epilipidomics**, essendo anche Leader del WG2 (Epilipidomics analysis and data integration strategies).
 - Sono proseguiti gli studi sui prodotti di degradazione dei farmaci, che rappresentano un potenziale rischio per la salute e che quindi devono essere identificati in una fase iniziale del processo di drug discovery. Una volta pubblicato lo studio pilota sull'analisi dei prodotti di degradazione del lansoprazolo (condizioni acide, basiche, neutre e in presenza di ossidanti), lo studio è stato esteso al farmaco antitumorale olaparib e a due suoi derivati (niraparib e rucaparib) con un progetto di tesi magistrale in Science Chimiche inserito in questo progetto. Lo studio ha consentito di identificare alcune criticità che si possono verificare in studi high-throughput (es. separazione di fase per effetto salting-out, effetto solvente) ed è attualmente in preparazione un manoscritto.
 - E' stato iniziato il lavoro sperimentale richiesto dal progetto finanziato BRIC-2019 finanziato dall'INAIL (finanziamento all'unità operativa: 60000 euro; Ruolo Dott.ssa Goracci: membro unità operativa). In particolare, è stato studiato il metabolismo del composto PFOA, BPA e BPS, inquinanti di interesse nel progetto a scopo di confronto, in microsomi di fegato umano e di ratto, ed è stato effettuato un confronto di letteratura. Questi dati saranno discussi nella prima relazione scientifica di rendicontazione del progetto.

2) **Progettazione di Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) con proprietà antitumorale e studio della loro stabilità metabolica**

- In questo terzo anno è proseguita la collaborazione di ricerca con l'Istituto Mario Negri (Dott. Enrico Garattini), con una ricerca incentrata sull'identificazione di composti di tipo PROTAC con effetti antitumorali da testare su linee di tumore al seno. Al momento la sintesi di nuovi composti è ferma in quanto si sta cercando di mettere a punto nuove metodiche per seguire la degradazione della proteina target (PARP-1). La Dott.ssa Goracci si è quindi dedicata allo studio della stabilità metabolica dei PROTACs, dimostrando che i punti di ancoraggio del linker sono particolarmente sensibili al metabolismo da parte dei citocromi. Gli studi effettuati sono stati riassunti in una pubblicazione pubblicata sul Journal of Medicinal Chemistry. Inoltre è stato ulteriormente indagato il ruolo dell'enzima aldeide ossidasi nel metabolismo dei PROTACs.

3) Ricerca di potenziali inibitori della replicazione virale di SARS-Cov-2 e degli effetti del SARS-Cov-2 a lungo termine.

E' proseguita la collaborazione della Dott.ssa Goracci in vari progetti di ricerca per l'identificazione di composti ad attività antivirale contro SARS-Cov-2, in particolare in collaborazione con l'Università degli studi di Padova all'interno del progetto CARIPARO ARREST-COV: Antiviral PROTAC-Enhanced Small-molecule Therapeutics against CoronaViruses (importo assegnato al PI, Prof. Loregian: 200000 euro; ruolo Dott.ssa Goracci: partner esterno di supporto). In questo anno la Dott.ssa Goracci si è dedicata all'ottimizzazione dei composti più promettenti.

La Dott.ssa Goracci ha anche partecipato alla stesura di un progetto PRIN 2020 sottomesso su questa tematica.

4) Studio della superattivazione dell' α -chimotripsina (α -CT) con sali di ammonio quaternario.

Un altro ambito di ricerca della Dott.ssa Goracci nell'anno di riferimento è quello relativo allo studio della superattivazione dell' α -chimotripsina con sali di ammonio quaternario, per la quale ha ottenuto quale PI un finanziamento Ricerca di Base 2019. In questo progetto si intende investigare più approfonditamente l'interazione dei sali di ammonio quaternari con α -CT, in particolare di quelli di tipo benzilico, al fine da implementare un modello di predittività dell'effetto degli additivi sull' α -CT. In questo terzo anno sono state progettate nuove molecole per completare lo studio della relazione struttura/proprietà, inserendo anche un progetto di tesi per il corso di laurea Magistrale in Scienze Chimiche.

Pubblicazioni (al 31-07-2021)

5 pubblicazioni nel periodo di riferimento:

1. Bonciarelli, S., Desantis, J. Goracci, L., Siragusa, L., Zamora, I., Ortega-Carrasco, E. Automatic Identification of Lansoprazole Degradants under Stress Conditions by LC-HRMS with MassChemSite and WebChembase, Journal of Chemical Information and Modeling, 2021, 61, 6, 2706–2719. (IF (2020) 4.956, Q1, cit-WOS: 0, cit-SCOPUS: 0)
2. Mancino, V., Ceccarelli, G., Carotti, A., Goracci, L., Sardella, R., Passeri, D., Pellicciari, R., Gioiello, A. Synthesis and Biological Activity of Cyclopropyl Δ^7 -Dafachronic Acids as DAF-12 Receptor Ligands, Organic & Biomolecular Chemistry, 19, 5403-5412, 2021. (IF (2020) 3.876, Q1, cit-WOS: 0, cit-SCOPUS: 0)
3. Capece D.; D'Andrea D.; Begalli F.; Goracci L.; Tornatore L.; Alexander J.L.; Di Veroli A.; Leow S.C.; Vaiyapuri T.S.; Ellis J.K.; Verzella D.; Bennett J.; Savino L.; Ma Y.; McKenzie J.S.; Doria M.L.; Mason S.E.; Chng K.R.; Keun H.C.; Frost G.; Tergaonkar V.; Broniowska K.; Stunkel W.; Takats Z.; Kinross J.M.; Cruciani G.; Franzoso G. Enhanced triacylglycerol catabolism by Carboxylesterase 1 promotes aggressive colorectal carcinoma. Journal of Clinical Investigation. 2021, 131, 11, e137845. (IF (2020) 14.808, Q1, cit-WOS: 0, cit-SCOPUS: 0)

4. Farias A.B.; Candiotta G.; Siragusa L., Goracci L.; Cruciani G.; Oliveira E.R.A.; Horta B.A.C. Targeting Nsp9 as an anti-SARS-CoV-2 strategy, 2021, *New Journal of Chemistry*, 45, 2, 522-525. (IF (2020) 3.591, Q2, cit-WOS: 2, cit-SCOPUS: 1)
5. Massari S., Bertagnin C., Pismataro M.C., Donnadio A., Nannetti G., Felicetti T., Di Bona S., Nizi M.G., Tensi L., Manfroni G., Loza M.I., Sabatini S., Cecchetti V., Brea J., Goracci L., Loregian A., Tabarrini O., Synthesis and characterization of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine-2-carboxamide-based compounds targeting the PA-PB1 interface of influenza A virus polymerase, 2021, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 209, 112944. (IF (2020) 6.514, Q1, cit-WOS: 1, cit-SCOPUS: 2)
6. Goracci L.; Desantis J.; Valeri A.; Castellani B.; Eleuteri M.; Cruciani G. Understanding the Metabolism of Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs): The Next Step toward Pharmaceutical Applications, 2020, *Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 11615-11638. (primo nome, IF(2020) 7.446, Q1, cit-WOS: 4, cit-SCOPUS: 6) [primo nome]
7. F.; Goracci L.; Germani R.; Spreti N., Refining the model to design α -chymotrypsin superactivators: The role of the binding mode of quaternary ammonium salts, 2020, *New Journal of Chemistry*, 44, 20823-20833. (IF (2020) 3.591, Q2, cit-WOS: 0, cit-SCOPUS: 0) [autore di riferimento]

4 lavori pubblicati o in fase di revisione successivamente al 31/07/2021

1. Goracci, L., Cruciani, G. "Drug Induced Phospholipidosis" in *The Medicinal Chemist's Guide to Solving ADMET Challenges*, by Patrick Schneider, Royal Society of Chemistry; 1 edition (February 5, 2020); ISBN-13: 978-1788012270, ISBN-10: 1788012275, **pubblicato in data 27/08/2021** [primo nome e autore di riferimento]
2. Desantis, J., Mercorelli, B., Celegato, M., Croci, F., Bazzacco, A., Baroni, M., Siragusa, L., Cruciani, G., Loregian, A., Goracci, L., *European Journal of Medicinal Chemistry* (IF (2020) 6.514, Q1) **accettato il 28/08/2021 in** (manuscript ID: EJMECH-D-21-01319)
3. Gianni, M., Goracci, L., Schlaefli, A., Di Veroli, A., Kurosaki, M., Guarrera, L., Bolis, M., Foglia, M., Lupi, M., Tschan, M.P., Cruciani, G., Terao, M., Garattini, E., Role of cardiolipins, mitochondria and autophagy in the differentiation process activated by all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia, *Cell Death & Disease*, **revised version in preparazione** (CDDIS-21-1923)
4. Turco, E.M., Sireno, L., Giovenale, A.M.G., Cammareri, A., Goracci, L., Di Veroli, A., Marchesan, E., D'Andrea, D., Carbone, A.L., Paone, A., Rinaldo, S., Magnifico, M.C., Torres, B., Bernardini, L., Marchioretto, C., Della Monica, M., Postorivo, D., Nardone, A.M., Zampino, G., Onesimo, R., Leoni, C., Caicci, F., Raimondo, D., Trobiani, L., De Jaco, A., Tata, A.M., Ferrari, D., Cutruzzolà, F., Mazzoccoli, G., Ziviani, E., Pennuto, M., Vescovi, A.L., Rosati, J., RAI1 haploinsufficiency alters lipid metabolism and causes autophagy defects in Smith-Magenis syndrome, *Cell Reports*, **revised version in preparazione** (CELL-REPORTS-D-21-02780)

Seminari e comunicazioni orali su invito:

1. Invito a tenere una comunicazione orale al convegno internazionale ELM 2020 Bioinformatics for Lipidomics Symposium, Titolo: "Tailoring bioinformatics tools to research needs: the Lipostar approach", (modalità telematica, 29/09/2020-2/10/2020).

- Invito a tenere un seminario dal titolo "An introduction to biostatistical approaches in lipidomics: data analysis, visualization and interpretation" alla LIPID MAPS and MAP/UK Training school in Lipidomics (modalità telematica, 12-16/04/2021)

Contributi accettati e programmati a Settembre 2021 personalmente presentati

- L. Goracci, J. Desantis, A. Valeri, B. Castellani, M. Eleuteri, G. Cruciani. Exploring PROTACs metabolism: a structure-activity relationship study, XXVII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana- SCI2021 (comunicazione orale).

Attività didattica - A.A. 2020-2021

Didattica ufficiale

- corso di **Modellistica delle Molecole Organiche** per il Corso di Laurea Magistrale in Scienze Chimiche, Università degli Studi di Perugia (42 ore, Docente di riferimento: Laura Goracci)
- il corso di **Cheminformatica** per il Corso di Laurea Magistrale in Scienze Chimiche, Università degli Studi di Perugia (laboratorio, 48 ore, Docente di Riferimento: Gabriele Cruciani)
- il corso di **Laboratorio di Chimica Organica I** per il Corso di Laurea Triennale in Chimica, Università degli Studi di Perugia (24 ore, Docente di Riferimento: Raimondo Germani)

Oltre ai corsi sopra menzionati, è stata membro effettivo delle commissioni di esame dei seguenti corsi:

- **Progettazione Molecolare** (Corso di Laurea in Chimica)

Membro supplente delle commissioni di esame dei seguenti corsi:

- **Chimica Organica 1** (Corso di Laurea in Chimica)
- **Esperienze Professionali** (Corso di Laurea Magistrale in Scienze Chimiche)
- **Interazioni Deboli in Chimica Organica** (Corso di Laurea Magistrale in Scienze Chimiche)
- **Meccanismi delle Reazioni Organiche** (Corso di Laurea Magistrale in Scienze Chimiche)
- **Chimica delle formulazioni** (Corso di Laurea in Chimica)
- **Chimica Organica** (Corso di Laurea in Scienze Biologiche)

Membro delle commissioni di laurea per il:

22 Febbraio 2021 (Corso di Laurea Triennale in Chimica)

22 Luglio 2021 (Corso di Laurea Magistrale in Scienze Chimiche)

26 Luglio 2021 (Corso di Laurea Triennale in Chimica)

Tesi di Laurea

Relatrice o co-relatrice delle seguenti tesi di Laurea del Corso di Laurea Triennale in Chimica:

- A.A. 2020/2021. Laureando (LM): Venturi Andrea, titolo: STUDI IN SILICO ED IN VITRO DI PROPRIETÀ FISICOCHIMICHE DI PROTACS: ANALISI CHEMIOINFORMATICA DI DATABASE E DETERMINAZIONE SPERIMENTALE DI VALORI DI logD7.4, Relatori: L. Goracci, G. Cruciani.

2. A.A. 2020/2021. Laureando (LM): Bencivenga Caterina, titolo: APPROCCI CHEMIOINFORMATICI IN LIPIDOMICA: UN CASE STUDY SU INFEZIONI DA SARS-COV-2, Relatori: G. Cruciani, L. Goracci
3. A.A. 2020/2021. Laureando (LM): Cerquiglini Simone, titolo: STUDIO DELLA DEGRADAZIONE FORZATA DI OLAPARIB E SUOI ANALOGHI TRAMITE LC-MS/MS, Relatori: L. Goracci, J. Desantis.
4. A.A. 2020/2021. Laureando (LT): Crescentini Giulia, titolo: PROGETTAZIONE E SINTESI DI PICCOLE MOLECOLE INIBITORI DELLA PROTEASI MPRO DI SARS-COV-2, Relatori: L. Goracci, G. Cruciani.
5. A.A. 2019/2020. Laureando (LT): Nencetti Alessandro, titolo: STUDIO DI POTENZIALI LIGANDI PER L'ENZIMA E3 LIGASI TRIM33 FINALIZZATO ALLA PROGETTAZIONE DI PROTACS. Relatori: L. Goracci, G. Cruciani.
6. A.A. 2019/2020. Laureando (LT): D'Angeli Tommaso, titolo: STUDIO DI POTENZIALI LIGANDI PER L'ENZIMA E3 LIGASI WWP1, PER LA PROGETTAZIONE DI PROTACS. Relatori: L. Goracci, G. Cruciani.

Attualmente è relatrice di quattro tesi di Laurea (1 triennale e 3 magistrali) (Studenti: Tommaso Moretti, Giorgia De Lorenzis, Michele di Lecce, Federico Sdei).

Perugia, 30/08/2021

Dott.ssa Laura Goracci

