



AL MAGNIFICO RETTORE
DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

COD. ID: 4372

Il sottoscritto chiede di essere ammesso a partecipare alla selezione pubblica, per titoli ed esami, per il conferimento di un assegno di ricerca presso il Dipartimento di Chimica, responsabile scientifico il Prof. Daniele Passarella

[Elisa Bonandi]

CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI

Cognome	Bonandi
Nome	Elisa
Data Di Nascita	08-08-1992

OCCUPAZIONE ATTUALE

Incarico	Struttura
Candidato PhD (Percorso di dottorato in Chimica concluso in data 30 settembre 2019, in attesa di sostenere l'esame finale)	Università degli Studi di Milano

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

Titolo	Corso di studi	Università	anno conseguimento titolo
Laurea Magistrale o equivalente	Scienze Chimiche	Università degli studi di Milano	2016
Specializzazione			
Dottorato Di Ricerca			
Master			
Diploma Di Specializzazione Medica			
Diploma Di Specializzazione Europea			
Altro			

ISCRIZIONE AD ORDINI PROFESSIONALI

Data iscrizione	Ordine	Città



LINGUE STRANIERE CONOSCIUTE

Lingue	livello di conoscenza
Inglese	Fluente (comprensione e produzione scritta e orale)
Francese	Principiante

PREMI, RICONOSCIMENTI E BORSE DI STUDIO

Anno	Descrizione premio
2019	Premio per la migliore presentazione orale - 3 rd International Summer School on Natural Products (Napoli)
2019	Premio per la migliore presentazione orale - Natural products in drug discovery and human health - PSE meeting 2019 (Lisbona)

ATTIVITÀ DI FORMAZIONE O DI RICERCA

La mia attività di formazione e ricerca si è svolta quasi totalmente presso il Dipartimento di Chimica dell'Università degli Studi di Milano, ed è stata orientata all'ambito della sintesi organica.

OTTOBRE 2016. Laurea Magistrale in Scienze Chimiche, presso Università degli Studi di MILANO

Titolo della tesi: "Synthesis of a 1,2,3-triazole analog of Ixabepilone". Supervisor: Prof. D. Passarella.

In tale occasione ho lavorato alla sintesi totale di un analogo triazolico dell'ixabepilone (noto antitumorale in grado di interagire con le tubuline), sfruttando il concetto di biososteria. Infatti, lo scopo era quello di sostituire un legame amidico labile presente nella molecola, con un 1,2,3-triazolo, in modo da incrementare la stabilità del farmaco in vivo. Sebbene in un solo anno non sia stato possibile completare la sintesi, sono stata in grado di ottenere un intermedio avanzato. Ciò mi ha dato la possibilità di impratichirmi in diverse reazioni basilari della chimica organica, in particolare per quanto riguarda la Click-Chemistry volta alla formazione di triazoli.

1 OTTOBRE 2016 - 30 SETTEMBRE 2019. Ph.D. student in Chemistry (Ciclo XXXII), presso Università degli Studi di MILANO. Titolo progetto: "Exploration of the chemical space: diversity-oriented and chemoenzymatic approaches. Supervisor: Prof. D. Passarella.

Progetto di dottorato volto alla "diversity-oriented synthesis (DOS)" di prodotti naturali piperidinici, o loro derivati, a partire da un prodotto di partenza comune, il 2-piperidinetanolo. Tale progetto ha portato all'ottenimento di diversi scaffolds altamente diversificati dal punto di vista strutturale, contenenti un anello piperidinico, motivo strutturale diffuso in molti prodotti naturali bioattivi. Per questo, i composti ottenuti sono stati testati per rivelarne eventuali proprietà biologiche.

La libreria di scaffolds da me sintetizzati includeva:

- Potenziali inibitori di Hedgehog signaling pathway, una via di signaling presente nella maggior parte di invertebrati e vertebrati, la cui attivazione aberrante è coinvolta nella proliferazione di cellule tumorali staminali. La sintesi di tali inibitori è stata ispirata da una classe di prodotti naturali (withanolidi), che sono risultati essere in grado di inibire Hh pathway. Il design è stato supportato da studi di docking, volti ad ottenere inibitori di Smo, una proteina chiave coinvolta nell'attivazione anomala di Hedgehog. In quest'ambito è stata affrontata una sintesi complessa, caratterizzata dalla manipolazione di prodotti notevolmente instabili e difficili da purificare. Ciò ha richiesto un notevole impegno e capacità di problem solving, al fine di individuare una via sintetica fattibile. Una volta ottimizzata la via di sintesi, due diversi potenziali inibitori sono stati ottenuti, come libreria di diversi stereoisomeri. I test biologici sono attualmente in corso,



ma risultati preliminari sembrano indicare un intermedio interessante.

- Nuovi prodotti piperidinici polietero ciclici. In questo progetto sono stata in grado di sintetizzare tre diversi scaffolds policiclici a base piperidinica, somiglianti ad alcuni alcaloidi naturali. Tali prodotti sono stati ottenuti a partire da un precursore comune, di cui avevo sintetizzato stereoselettivamente i 4 stereoisomeri. Lo studio ha dimostrato come la diversa configurazione degli stereocentri influenzasse la reattività: infatti i diversi stereoisomeri, posti in ambiente acido o in condizioni Eshweiler-Clarke, sono stati convertiti in prodotti diversi, portando all'ottenimento dei 3 scaffold policiclici finali. Questo lavoro ha richiesto l'uso di metodi di alchilazione asimmetrica di aldeidi, accompagnata dalla determinazione di eccessi enantiomerici tramite varie tecniche (HPLC con colonna chirale, NMR con reagenti di shift chirali) e l'uso di tecniche combinate (analisi raggi X, NMR e spettrometria di massa) per determinare struttura e configurazione dei prodotti ottenuti.
- (-)-Anaferina. Sfruttando un intermedio avanzato ottenuto nella sintesi degli inibitori di Hh-pathway sopracitati, è stata completata la sintesi di questo alcaloide piperidinico naturale, caratterizzato da due stereocentri. Anche in questo caso è stato necessario adottare una sintesi stereoselettiva, che portasse all'opportuno enantiomero dell'anaferina.
- Sintesi di prodotti bivalenti in grado di legare tubuline e microtubuli. In quest'ambito ho lavorato alla sintesi di due classi di drug-conjugates, caratterizzati da due entità attive, in grado di interagire con le tubuline, connesse da due diversi linkers, in modo da ottenere un effetto biologico sinergico. In particolare, sono stati considerati la tiocolchicina, un legante di β -tubulina e un prodotto sintetico ottenuto dal 2-piperidinetanolo, usato come legante di α -tubulina. Come linkers sono stati testati una catena carboniosa di dieci atomi di carbonio e una catena pseudo-peptidica più lunga. I composti bivalenti ottenuti sono stati testati su linee cellulari tumorali, ma i risultati dei test hanno evidenziato come i linkers idrofobici da noi scelti rendessero i coniugati migliori substrati per la P-glicoproteina, un trasportatore di membrana responsabile dello sviluppo di resistenza ai farmaci, manifestato da diverse cellule tumorali. Questo studio ha però permesso di comprendere maggiormente le caratteristiche che questi coniugati dovrebbero possedere per risultare attivi, a partire dalla natura chimica del linker.

15 APRILE 2018 - 30 SETTEMBRE 2018

Durante il mio dottorato, ho trascorso quasi 6 mesi presso il laboratorio della Dr.ssa Manuela Tosin (University of Warwick, UK), dove mi sono impraticata nella mutasintesi di analoghi di prodotti naturali, manipolando colture batteriche in grado di produrre tramite fermentazione tali prodotti.

RIASSUNTO COMPETENZE ACQUISITE

Riassumendo, durante la mia tesi magistrale e il periodo di dottorato, ho conseguito un'ottima padronanza nella sintesi organica, lavorando a reazioni chimiche altamente diversificate tra di loro, incluse reazioni stereoselettive (affrontando le problematiche riguardanti la determinazione di eccessi enantiomerici e diastereoisomerici).

Ho acquisito anche una notevole esperienza nella purificazione di prodotti naturali e loro analoghi, nonché nella loro elucidazione strutturale, tramite le tecniche sopracitate.

I progetti descritti hanno portato alla pubblicazione di quattro articoli su riviste indicizzate internazionali, e sono stati presentati in diversi convegni nazionali ed internazionali, portandomi a possedere ottime capacità comunicative.

Infine, ho anche acquisito una notevole esperienza di leadership, data dalla gestione e supervisione dell'attività in laboratorio di diversi tirocinanti e tesisti.

ATTIVITÀ PROGETTUALE

Anno	Progetto
2017-2019	MAECI Italia-India Strategic Projects 2017-2019 MAE0105301 Development of nature inspired bivalent antitubulins as anticancer agents
2017	MIUR (PRIN 2017) 2019-2022 Targeting Hedgehog pathway: Virtual screening identification and sustainable synthesis of



novel Smo and Gli inhibitors and their pharmacological drug delivery strategies for improved therapeutic effects in tumors.

TITOLARITÀ DI BREVETTI

Brevetto

CONGRESSI, CONVEGNI E SEMINARI

Data	Titolo	Sede
3-7 Luglio 2017	2 nd International Summer School on Natural Products (ISSNP)	Napoli (Italy)
13-15 Novembre 2017	Merck young chemist symposium (MYCS)	Milano Marittima (Italy)
1-2 Marzo 2018	COST Action CM1407, 5th WG Meeting.	Malta
14 Giugno 2018	Natural Products in Agrochemical Discovery and Development: BBSRC sLoLa Dissemination Meeting.	Coventry (UK)
28-29 Giugno 2018	Chemistry and Biology of Natural Products Symposium XII	Coventry (UK)
6 Settembre 2018	Chemical Biology Meets Drug Discovery.	Stevenage (UK)
16-21 Settembre 2018	XXII International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS).	Firenze (Italy)
10-12 Dicembre 2018	COST Action CM1407 3rd training school: computational modelling tools in drug discovery with natural products.	La Laguna (Tenerife, Spain)
13-14 Dicembre 2018	COST action CM1407 Final Meeting.	La Laguna (Tenerife, Spain)
18-19 Febbraio 2019	Meeting dedicated to ECIs, COST Action CM1407.	Bruxelles (Belgium)
1-5 Luglio 2019	3 rd International Summer School on Natural Products (ISSNP).	Napoli (Italy)
28-31 Luglio 2019	Natural products in drug discovery and human health - PSE meeting 2019.	Lisbon (Portugal)



PUBBLICAZIONI

Libri

[titolo, città, editore, anno...]

[titolo, città, editore, anno...]

[titolo, città, editore, anno...]

Articoli su riviste

E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella, The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry, *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 1572-1581.

F. Foschi, E. Bonandi, A. Mereu, B. Pacchetti, D. Gozzini, D. Passarella, Selective synthesis of methyl dithienyl-glycolates *Arkivoc* **2018**, *2018*, 423-430.

E. Bonandi, P. Marzullo, F. Foschi, D. Perdicchia, L. Lo Presti, M. Sironi, S. Pieraccini, G. Gambacorta, J. Saupe, L. Dalla Via, D. Passarella, Stereodivergent Diversity-Oriented Synthesis: Exploiting the Versatility of 2-Piperidine Ethanol, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4013-4019.

E. Bonandi, F. Foschi, C. Marucci, F. Dapiaggi, M. Sironi, S. Pieraccini, M. S. Christodoulou, F. de Asís Balaguer, J. F. Díaz, N. Zidar, D. Passarella, Synthesis of Thicolchicine-Based Conjugates: Investigation towards Bivalent Tubulin/Microtubules Binders, *ChemPlusChem* **2019**, *84*, 98-102.

Atti di convegni

"Diversity and target-oriented synthesis of piperidine derivatives", alla 2nd International Summer School on Natural Products (ISSNP) Napoli, 2017 (Abstract per poster)

"2-piperidine ethanol as building block for the synthesis of alkaloids-inspired compounds" al Merck young chemist symposium (MYCS), Milano Marittima, 2017 (Abstract per poster)

"Synthesis of natural products-inspired analogs characterized by a piperidine core" al COST Action CM1407, 5th WG Meeting. Malta, 2018 (Abstract per presentazione orale)

"From nature to bench chemistry: diversity-oriented synthesis of alkaloids inspired compounds" al Chemistry and Biology of Natural Products Symposium XII, University of Warwick, Coventry, e a Chemical Biology Meets Drug Discovery, GSK, Stevenage, 2018 (Abstracts per poster)

"Hedgehog signaling pathway as target: search for a new Withanolides-inspired SMO-inhibitor" alla XXII International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS), Firenze, 2018 (Abstract per poster)

"Diversity-oriented synthesis of (+)-Dumetorine-inspired derivatives." al COST Action CM1407, final meeting, La Laguna, Tenerife, 2018 (Abstract per presentazione orale).

"Targeting Hedgehog pathway in CSCs treatment: synthesis of a new inhibitor." al Meeting dedicated to ECIs, COST Action CM1407. Bruxelles, 2019 (Abstract per presentazione orale).

"Withania Somnifera: Source Of Inspiration For The Design Of Bioactive Compounds" alla 3rd International



Summer School on Natural Products, Napoli, 2019 (Abstract per presentazione orale)

“Withanolides as lead compounds for the design of new hedgehog pathway inhibitors” al Natural products in drug discovery and human health - PSE meeting 2019, Lisbon, 2019 (Abstract per presentazione orale).

ALTRE INFORMAZIONI

Le dichiarazioni rese nel presente curriculum sono da ritenersi rilasciate ai sensi degli artt. 46 e 47 del DPR n. 445/2000.

Il presente curriculum, non contiene dati sensibili e dati giudiziari di cui all'art. 4, comma 1, lettere d) ed e) del D.Lgs. 30.6.2003 n. 196.

Luogo e data: _Milano, 16/10/2019

FIRMA

Elisa Bouaud