

## Curriculum Prof. Federico Da Settimo Passetti

Laurea in Chimica con Lode nel 1985 presso la Facoltà di Scienze dell'Università di Pisa. Borsista dal 1987 al 1990 presso l'allora Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica. Ricercatore di Chimica Farmaceutica (CHIM/08) dal 1990, quindi Professore Associato nel 1998 e dal 2001 Professore Ordinario nella Facoltà di Farmacia, oggi Dipartimento di Farmacia, dell'Università di Pisa.

Direttore del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Pisa dal 2008 al settembre 2012 quando il Dipartimento è confluito nel Dipartimento di Farmacia di cui il Prof. Da Settimo è stato Vice-Direttore. Quindi il Prof. Da Settimo è stato eletto Direttore del Dipartimento di Farmacia per il quadriennio 2016-2020.

Membro del Presidio della Qualità dell'Università di Pisa.

Il Prof. Da Settimo è stato insignito dell'Ordine del Cherubino dell'Università di Pisa nel 2016.

Presidente della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana nel triennio 2010-2012, da cui è stato insignito della Medaglia "Luigi Musajo" nel 2019.

Le sue ricerche si sono rivolte a vari settori della Chimica Farmaceutica, come quello degli inibitori enzimatici, degli antistaminici, degli antitumorali e dei ligandi ai recettori del sistema nervoso centrale. In particolare, sin dall'inizio della sua carriera, si è occupato di ligandi al recettore centrale delle benzodiazepine (BzR). Nell'ambito di questa ricerca ha contribuito alla definizione di una nuova classe di ligandi, le indolgliosilammidi (IGAs), di cui ha studiato le relazioni struttura-attività, le interazioni recettoriali ed il diverso profilo farmacologico. Recentemente ha descritto un derivato IGA agonista alfa 1 selettivo con attività sedativo-ipnotica simile allo zolpidem. Proseguendo le ricerche in questo campo, ha identificato anche un agonista IGA con buona selettività per il sottotipo alfa2 quale potenziale ansiolitico-non sedativo. Inoltre, sempre nel campo dei ligandi al BzR, ha descritto altre due classi di ligandi ad alta affinità, i 3-ariltriazinobenzomidazoli e le 2-feniltriazolobenzotriazine.

Negli ultimi anni, ha rivolto la sua attenzione al recettore periferico delle benzodiazepine (PBR o TSPO) scoprendo una nuova classe di ligandi altamente affini e selettivi, le 2-fenilindolgliosilammidi (PIGAs). Un derivato PIGA ha dimostrato di indurre apoptosi in cellule C6 di glioma di ratto, prospettando la possibilità di un suo utilizzo quale agente proapoptotico nella terapia dei tumori gliali. Inoltre, data la crescente richiesta di agenti diagnostici per immagini (imaging), i composti PIGA sono stati coniugati con un residuo fluorescente fornendo un probe marcante specificatamente il PBR a livello mitocondriale. Recentemente ha sviluppato un derivato PIGA radiomarcato utile per applicazioni PET a livello del SNC quale biomarker della neuroinfiammazione. Infine, un derivato PIGA-simile ha dimostrato di incrementare la produzione di neurosteroidi attivando positivamente il sistema GABAergico ed esplicando attività ansiolitica.

Nel campo dei recettori dell'adenosina (ARs) ha descritto diverse classi di antagonisti A1 e A3 selettivi a struttura eterociclica non-purinica: in particolare i 3-aril[1,2,4]triazino[4,3-a]benzimidazol-4(10H)-oni (antagonisti A1, A2a e A2b), le N-alchil- e N-acil-(7-sostituito-2-fenilimidazo[1,2-a][1,3,5]triazin-4-il)amine (antagonisti A1), le 2-(benzimidazol-2-il)chinossaline (antagonisti A1 e A3) ed infine i 5-amino-2-fenil[1,2,3]triazolo[1,2-a][1,2,4]benzotriazin-1-oni (antagonisti A3).

Nel campo degli inibitori enzimatici, ha focalizzato il suo interesse nello sviluppo di inibitori di aldoso reductasi (ARIs), adenosina deaminasi (ADA) e proteine tirosina chinasi (PTKIs). Per quanto riguarda gli ARIs, ha definito diverse classi di inibitori efficaci nel prevenire lo sviluppo di cataratta in un modello in vivo di ratti galattosemici. Gli inibitori di ADA che ha descritto sono tra i più attivi riportati in letteratura fino ad oggi (attività nell'ordine del subnanomolare); uno di questi derivati ha dimostrato di essere efficace nel ridurre l'infiammazione in un modello animale di colite. Nel campo delle proteine tirosina chinasi, ha recentemente sviluppato una nuova classe di piccole molecole inibitrici a struttura pirazolo[pirimidinica] che si sono dimostrate capaci di inibire la crescita cellulare, di indurre apoptosi, e di inibire l'angiogenesi in un numero di linee cellulari endoteliali e tumorali esprimenti recettori associati a tirosina chinasi. Infine, la sua

ricerca nel campo di agenti antitumorali lo ha portato a studiare numerose molecole polieterocicliche dotate di attività citotossica principalmente attribuibile ad un processo intercalativo con la molecola del DNA e/o alla inibizione di topoisomerasi I e II.

Il Prof. Da Settimo ha attualmente numerose collaborazioni con gruppi di ricerca italiani e stranieri allo scopo di sviluppare piccole molecole utili in strategie terapeutiche e diagnostiche. E' autore di più di centosettanta pubblicazioni in riviste internazionali ad alto impact factor e di vari brevetti (<https://arpi.unipi.it/mydspace>). E' membro della "Società Chimica Italiana".