

Progettazione e sviluppo di nuovi modulatori dei recettori PPARs per il trattamento della steatoepatite non alcolica (NASH) mediante tecniche di intelligenza artificiale e deep-learning

I recettori attivati dal proliferatore dei perossisomi (PPARs) sono membri della superfamiglia dei recettori nucleari e regolano importanti funzioni metaboliche; essi sono principalmente implicati nell'omeostasi dei lipidi e del glucosio, nella sensibilità insulinica e nel metabolismo energetico. La famiglia dei PPARs comprende tre diversi sottotipi: α , β/δ e γ , la cui espressione ed effetti differiscono a seconda del sottotipo, del tipo di organo e di tessuto in cui vengono attivati.¹ Questi recettori sono bersagli terapeutici chiave per il trattamento della sindrome metabolica, un importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari, e del diabete mellito di tipo 2. Inoltre, la sindrome metabolica è un fattore di rischio per la steatoepatite non alcolica (NASH), una delle disfunzioni epatiche più studiate a causa della prevalenza in aumento a livello mondiale. Molti farmaci studiati per il trattamento della NASH sono già approvati o sono in fase di sviluppo per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità.² Tra i candidati più avanzati, i modulatori dei PPARs sembrano essere i più promettenti. La ricerca scientifica si sta focalizzando su nuove strategie per ottenere modulatori più efficaci e sicuri rispetto a quelli disponibili. Una di queste strategie consiste nello sviluppo degli agonisti duali PPAR α/γ o dei pan agonisti PPAR $\alpha/\gamma/\delta$, che combinano gli effetti terapeutici dell'agonismo sulle diverse isoforme di PPAR ma con un profilo di attivazione bilanciato, agendo così sul metabolismo dei carboidrati e dei lipidi in modo coordinato.^{3,4} Un altro approccio molto promettente è rappresentato dallo sviluppo di ligandi selettivi di PPAR γ (selective PPAR γ modulator o SPPAR γ M), che agiscono come agonisti parziali o addirittura come antagonisti e presentano un miglior profilo terapeutico rispetto agli agonisti pieni. Pertanto, l'obiettivo di questo progetto è identificare nuovi modulatori PPARs combinando lo screening virtuale con approcci di intelligenza artificiale e deep learning.⁵ Grazie alla quantità di informazioni strutturali disponibili per i PPARs in database come il Protein Data Bank (PDB), saranno sviluppati modelli generativi per la progettazione “*de novo*” di farmaci.⁶ Inoltre, saranno effettuati studi di docking basati su approcci di deep learning,⁷ per screenare più rapidamente e con maggiore accuratezza librerie chimiche. L'infrastruttura di High Performance Computing (HPC), disponibile presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II", sarà utilizzata per eseguire i calcoli più intensivi. I candidati farmaci più promettenti saranno selezionati per studi di efficacia (ad es. saggi di transattivazione) e saranno ulteriormente testati *in vitro* per valutare i loro effetti sui segni distintivi della NASH in cellule epatiche. Sulla base dei risultati dei test biologici si procederà poi all'ottimizzazione dei candidati farmaci più attivi, attraverso progettazione *in silico*, acquisizione di analoghi strutturali e sintesi.

Riferimenti bibliografici

- (1) Laganà, A. S.; Vitale, S. G.; Nigro, A.; Sofò, V.; Salmeri, F. M.; Rossetti, P.; Rapisarda, A. M. C.; La Vignera, S.; Condorelli, R. A.; Rizzo, G.; Buscema, M. Pleiotropic Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in Dysregulated Metabolic Homeostasis, Inflammation and Cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 999.
- (2) Romero, F. A.; Jones, C. T.; Xu, Y.; Fenaux, M.; Halcomb, R. L. The Race to Bash NASH: Emerging Targets and Drug Development in a Complex Liver Disease. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 5031–5073.
- (3) Capelli, D.; Cerchia, C.; Montanari, R.; Loiodice, F.; Tortorella, P.; Laghezza, A.; Cervoni, L.; Pochetti, G.; Lavecchia, A. Structural Basis for PPAR Partial or Full Activation Revealed by a Novel Ligand Binding Mode. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1–12.
- (4) Sblano, S.; Cerchia, C.; Laghezza, A.; Piemontese, L.; Brunetti, L.; Leuci, R.; Gilardi, F.; Thomas, A.; Genovese, M.; Santi, A.; Tortorella, P.; Paoli, P.; Lavecchia, A.; Loiodice, F. A Chemoinformatics Search for Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Ligands Revealed a New Pan-Agonist Able to Reduce Lipid Accumulation and Improve Insulin Sensitivity. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *235*, 114240.
- (5) Lavecchia, A. Deep Learning in Drug Discovery: Opportunities, Challenges and Future Prospects. *Drug Discov. Today* **2019**, *24*, 2017–2032.

- (6) Tong, X.; Liu, X.; Tan, X.; Li, X.; Jiang, J.; Xiong, Z.; Xu, T.; Jiang, H.; Qiao, N.; Zheng, M. Generative Models for de Novo Drug Design. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 14011–14027.
- (7) Gentile, F.; Agrawal, V.; Hsing, M.; Ton, A. T.; Ban, F.; Norinder, U.; Gleave, M. E.; Cherkasov, A. Deep Docking: A Deep Learning Platform for Augmentation of Structure Based Drug Discovery. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 939–949.