

## Identificazione di prodotti naturali e nutraceutici quali nuovi modulatori dei recettori PPARs per il trattamento della steatoepatite non alcolica (NASH) mediante 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 PPAR comprende tre diversi sottotipi:  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  e  $\gamma$ , la cui espressione e i cui effetti differiscono a seconda del sottotipo, del tipo di organo e di tessuto in cui vengono attivati.<sup>1</sup> Questi recettori sono bersagli terapeutici chiave per il trattamento della sindrome metabolica, un importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari e 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.<sup>2</sup> 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 $\alpha/\gamma$  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.<sup>3,4</sup> Un altro approccio molto promettente è rappresentato dallo sviluppo di ligandi selettivi di PPAR $\gamma$  (selective PPAR $\gamma$  modulator o SPPAR $\gamma$ M), che agiscono come agonisti parziali o addirittura come antagonisti e presentano un miglior profilo terapeutico rispetto agli agonisti pieni. Alcuni prodotti di origine naturale possiedono queste caratteristiche, come ad esempio le amorfrutine<sup>5</sup> e l'amorfastilbolo,<sup>6</sup> che hanno mostrato, *in vivo*, effetti benefici sul metabolismo dei lipidi e del glucosio. La letteratura scientifica riporta ulteriori esempi di prodotti naturali in grado di interagire con i PPARs.<sup>7,8</sup>

Pertanto, l'obiettivo di questo progetto è esplorare la chemodiversità dei prodotti naturali per identificare nuovi modulatori dei PPARs, combinando lo screening virtuale con approcci di deep-learning.<sup>9</sup> I prodotti naturali e nutraceutici hanno un grande potenziale di sviluppo, offrendo la possibilità di modulare i PPARs mediante integratori alimentari *ad hoc*. Grazie alla quantità di informazioni strutturali disponibili per tali recettori in database come la Protein Data Bank (PDB), saranno effettuati studi di docking basati su approcci di deep learning,<sup>10</sup> per sottoporre a screening più rapidamente e con maggiore accuratezza librerie di prodotti naturali.<sup>11,12</sup> 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 modulatori naturali più promettenti saranno selezionati per studi di efficacia (ad es. saggi di transattivazione) e saranno testati *in vitro* per valutare i loro effetti sui segni distintivi della NASH in cellule epatiche.

### 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) Weidner, C.; De Groot, J. C.; Prasad, A.; Freiwald, A.; Quedenau, C.; Kliem, M.; Witzke, A.; Kodelja, V.; Han, C. T.; Giegold, S.; Baumann, M.; Klebl, B.; Siems, K.; Müller-Kuhrt, L.; Schürmann, A.; Schülger, R.; Pfeiffer, A. F. H.; Schroeder, F. C.; Büssow, K.; Sauer, S. Amorphutins Are Potent Antidiabetic Dietary Natural Products. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109*, 7257–7262.
- (6) Lee, W.; Ham, J.; Kwon, H. C.; Kim, Y. K.; Kim, S. N. Anti-Diabetic Effect of Amorphastilbol through PPAR $\alpha$ / $\gamma$  Dual Activation in Db/Db Mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2013**, *432*, 73–79.
- (7) Penumetcha, M.; Santanam, N. Nutraceuticals as Ligands of PPAR $\gamma$ . *PPAR Res.* **2012**, *2012*, 858352.
- (8) Rigano, D.; Sirignano, C.; Tagliatela-Scafati, O. The Potential of Natural Products for Targeting PPAR $\alpha$ . *Acta Pharm. Sin. B* **2017**, *7*, 427–438.
- (9) Lavecchia, A. Deep Learning in Drug Discovery: Opportunities, Challenges and Future Prospects. *Drug Discov. Today* **2019**, *24*, 2017–2032.
- (10) 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.
- (11) Sorokina, M.; Merseburger, P.; Rajan, K.; Yirik, M. A.; Steinbeck, C. COCONUT Online: Collection of Open Natural Products Database. *J. Cheminform.* **2021**, *13*, 1–13.
- (12) Banerjee, P.; Ereman, J.; Gohlke, B. O.; Wilhelm, T.; Preissner, R.; Dunkel, M. Super Natural II-a Database of Natural Products. *Nucleic Acids Res.* **2015**, *43*, D935–D939.