

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO
CICLO XLI***

Tutor: Prof. Antonio Lavecchia

Co-tutor: Prof. Giovanni Greco

Titolo del progetto:

Sviluppo di Modulatori di Recettori Nucleari per il Trattamento delle Malattie Metaboliche: un Approccio Integrato basato su Intelligenza Artificiale e Modellistica Molecolare

Descrizione del progetto:

I recettori nucleari (NR) sono fattori di trascrizione ligando-dipendenti che regolano l'espressione genica coinvolta in numerosi processi fisiopatologici, tra cui il metabolismo lipidico e glucidico, la risposta infiammatoria e la proliferazione cellulare.¹ Data la loro centralità nella regolazione dell'omeostasi metabolica, modulatori selettivi dei NR rappresentano una strategia terapeutica promettente per patologie complesse come il diabete di tipo 2, la NAFLD/NASH e la sindrome metabolica. Tra i recettori di maggiore interesse per queste applicazioni figurano i PPAR (α , β/δ , γ), FXR, RXR e LXR.²⁻⁴ Il progetto si propone di identificare e ottimizzare nuovi modulatori di questi recettori mediante un approccio computazionale integrato. Saranno impiegati modelli generativi di ultima generazione, tra cui i *chemical language models* (CLM),⁵⁻⁸ in grado di apprendere rappresentazioni chimiche complesse e generare strutture molecolari bioattive con elevata efficienza. Questi modelli saranno utilizzati per esplorare in modo mirato lo spazio chimico e proporre composti innovativi con potenziale attività su uno o più sottotipi recettoriali. In parallelo, il progetto prevede anche lo sviluppo di nuovi framework computazionali per il drug design, al fine di: i) generare librerie di composti tramite i suddetti CLM, ii) predire l'attività biologica tramite QSAR, iii) simulare, mediante docking e dinamica molecolare, l'interazione ligando-recettore. Queste piattaforme saranno progettate con l'obiettivo di essere adattabili non solo ai NR ma anche a diversi target e contesti terapeutici. Le attività si svolgeranno presso il Laboratorio di Eccellenza in Modellistica Molecolare (LMM), che fornisce l'infrastruttura computazionale e il know-how per lo sviluppo metodologie computazionali avanzate. I composti più promettenti saranno selezionati per saggi in vitro, al fine di validare l'attività biologica sui recettori di interesse (trascrizione genica, metabolismo lipidico e glucidico). Le molecole attive saranno ulteriormente ottimizzate attraverso cicli iterativi di progettazione e sintesi. Questo progetto ambisce a fornire strumenti innovativi per la medicina di precisione in ambito metabolico, accelerando lo sviluppo di terapie più selettive, efficaci e personalizzabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Laganà, A. S.; Vitale, S. G.; Nigro, A.; Sofo, 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. Özçelik, R.; de Ruyter, S.; Criscuolo, E. et al. Chemical language modeling with structured state space sequence models. *Nat Comm.* 2024, *15*, 6176.
8. Romanelli, V.; Annunziata, D.; Cerchia, C.; Cerciello, D.; Piccialli, F.; Lavecchia, A. Enhancing De Novo Drug Design across Multiple Therapeutic Targets with CVAE Generative Models. *ACS Omega* 2024 *9* (43), 43963–43976

FONDI

PRIN 2022