



Università degli Studi di Napoli Federico II

Dipartimento di Farmacia

Dottorato di Ricerca

Nutraceuticals, Functional Foods and Human Health
XLI Ciclo



IDENTIFICAZIONE E PROGETTAZIONE ASSISTITA DA INTELLIGENZA ARTIFICIALE DI MODULATORI NUTRACEUTICI DEI RECETTORI NUCLEARI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE METABOLICHE

Tutor: Prof. Antonio Lavecchia

Co-tutor: Prof. Giovanni Greco

I recettori nucleari (NR) rappresentano una classe di fattori di trascrizione ligando-dipendenti che regolano l'espressione genica in risposta a segnali metabolici e ambientali. Questi recettori, tra cui i PPAR (α , β/δ , γ), FXR, RXR e LXR, svolgono un ruolo centrale nel controllo dell'omeostasi lipidica e glucidica, nella sensibilità insulinica e nel bilancio energetico.¹ La modulazione selettiva dei NR si configura come un promettente approccio terapeutico per patologie metaboliche quali diabete di tipo 2, NAFLD/NASH e sindrome metabolica.² Tuttavia, l'identificazione di ligandi efficaci e sicuri, dotati di elevata selettività e bassa tossicità, rimane una sfida aperta.^{3,4} In questo contesto, i prodotti naturali (NP) e i nutraceutici rappresentano una fonte preziosa e ancora ampiamente sottoutilizzata di molecole bioattive con potenziale modulazione dei NR. La loro elevata diversità strutturale e la lunga storia d'uso nella medicina tradizionale li rendono candidati ideali per l'esplorazione di nuovi modulatori. Esempi noti come le amorfrutine e altri polifenoli attivi su PPAR dimostrano che i NP possono agire da agonisti parziali, duali o antagonisti con profili farmacologici favorevoli.⁵⁻⁸ L'obiettivo di questo progetto è di identificare nuovi modulatori dei NR mediante un approccio computazionale integrato, combinando metodologie di deep learning,⁹ docking, dinamica molecolare e predizione di attività biologica (QSAR) e delle proprietà ADMET,¹⁰ sfruttando le informazioni disponibili in librerie di prodotti naturali derivanti da alimenti funzionali, piante medicinali e fonti marine.¹¹⁻¹³ L'attività sperimentale sarà svolta presso il Laboratorio di Eccellenza in Modellistica Molecolare (LMM). I composti più promettenti saranno sottoposti a test biologici in vitro, tra cui saggi di transattivazione, espressione di geni target e analisi metaboliche per valutare gli effetti sul metabolismo lipidico e glucidico. Il progetto mira a contribuire alla scoperta di nuovi nutraceutici, promuovendo un approccio di medicina di precisione per la prevenzione e il trattamento delle malattie metaboliche.

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) 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.; Schülberg, R.;



Università degli Studi di Napoli Federico II

Dipartimento di Farmacia

Dottorato di Ricerca

Nutraceuticals, Functional Foods and Human Health *XLI Ciclo*



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 α / γ Dual Activation in Db/Db Mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013, 432, 73–79.

(7) Penumetcha, M.; Santanam, N. Nutraceuticals as Ligands of PPAR γ . *PPAR Res.* 2012, 2012, 858352.

(8) Rigano, D.; Sirignano, C.; Taglialatela-Scafati, O. The Potential of Natural Products for Targeting PPAR α . *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.; Erehman, 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.

(13) Leo, M., Mancini, C., Lori, G., Delre, P., Ferraris, I., Lucchini, F., Molinaro, A., Leri, M., Castellaneta, A., Losito, I., Cataldi, T., Rossato, M., Colantuoni, V., Taddei, M. L., Lavecchia, A., & Sabatino, L. (2025). Secoiridoid-Enriched Extra Virgin Olive Oil Extracts Enhance Mitochondrial Activity and Antioxidant Response in Colorectal Cancer Cells: The role of Oleacein and Oleocanthal in PPAR γ Interaction. *Free Radical Biology and Medicine*, 235, 56–72.