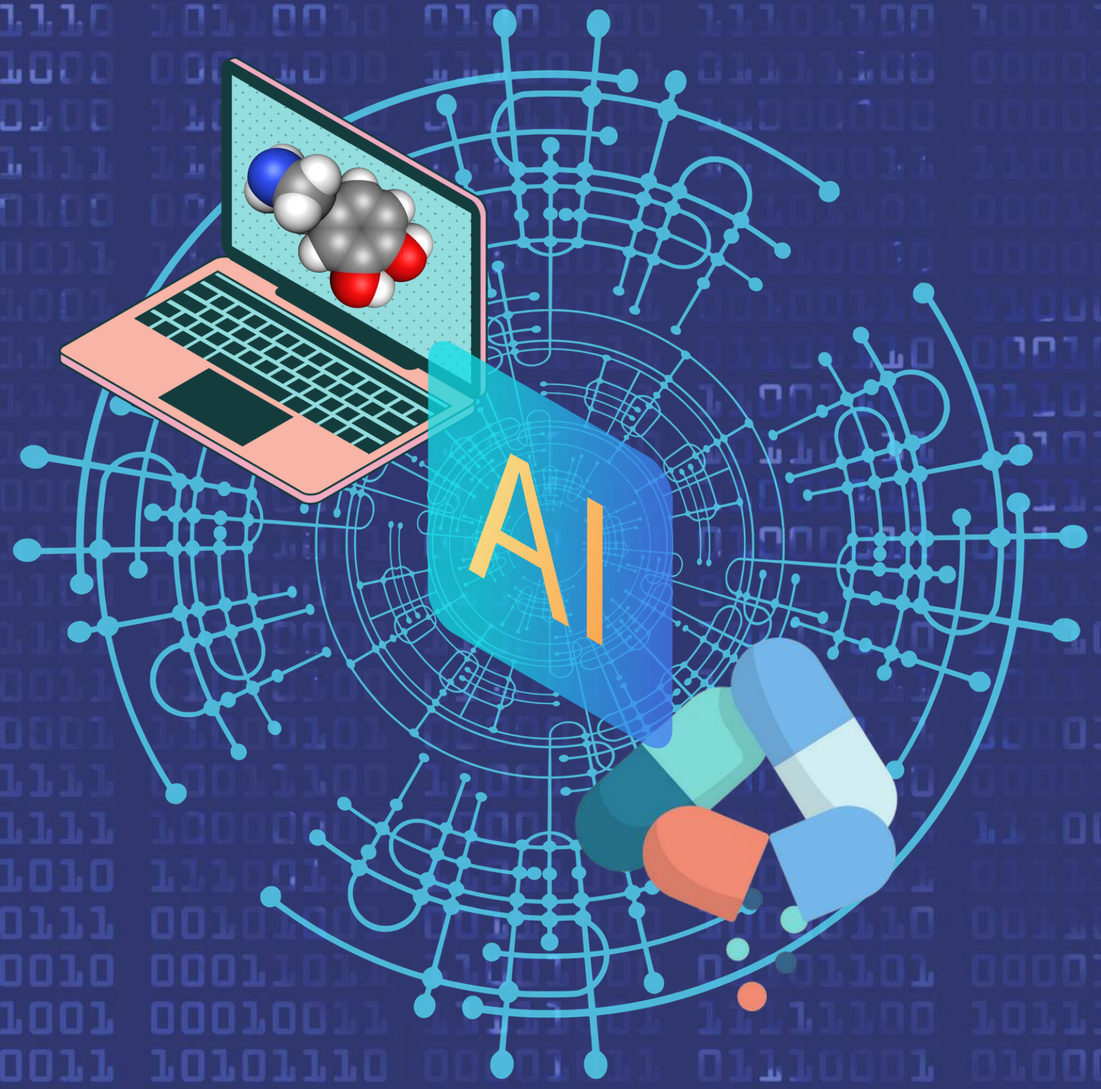
COME CI CUREREMO: USIAMO L'INTELLIGENZA (ARTIFICIALE!)

DAL COMPUTER AL FARMACO CON L'AIUTO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE

ANTONELLA CIANCETTA
MATTEO GOZZI



INDICE

01 Progettazione di Farmaci

02 Modellistica Molecolare

03 Intelligenza Artificiale

04 Esempi Applicativi

05 Conclusioni

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU

Ministero dell'Università e della Ricerca

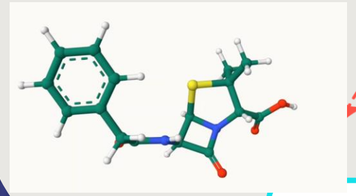
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA

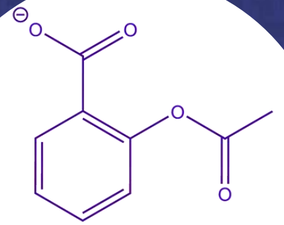
Università degli Studi di Ferrara

PROCESSO DI SVILUPPO DI UN FARMACO

Lo **sviluppo di un farmaco** ha seguito molte strade... dall'**ottimizzazione della medicina tradizionale**, alla **serendipità**, fino alla **progettazione razionale**

Belzilpenicillina





Acido Acetil Salicilico

Ricerca di base

Individuazione bersagli molecolari

Scoperta del principio attivo

Screening | Ottimizzazione del Lead | Studi Pre-clinici

Trials Clinici

Fase I | Fase II | Fase III

Commercializzazione

Registrazione | Produzione

Immagine adattata da: https://hdl.handle.net/20.500.12733/1639087

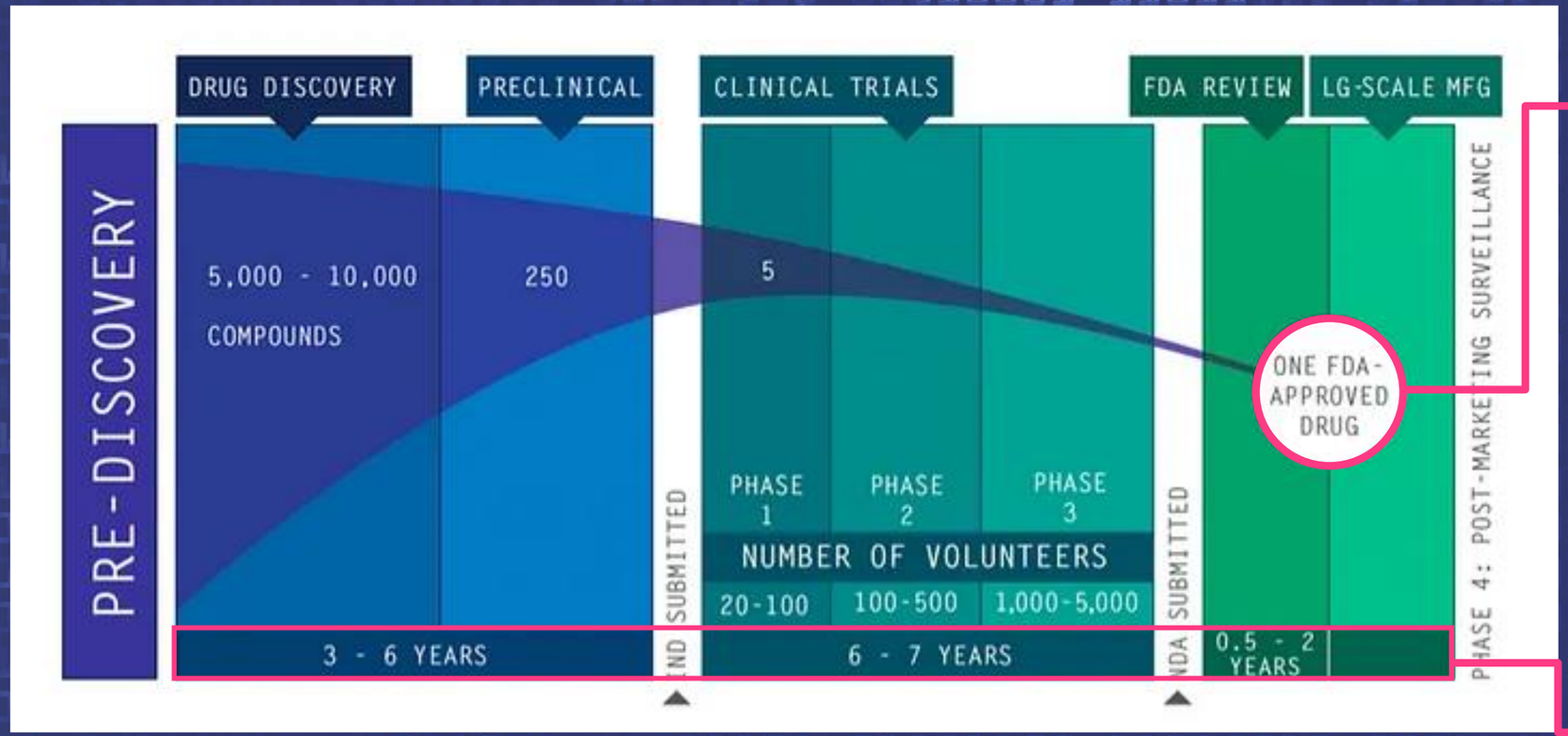
Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU

Ministero dell'Università e della Ricerca

Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA

Università degli Studi di Ferrara

SVILUPPO DI UN FARMACO: CRITICITÀ



% SUCCESSO

Di **~10000** molecole, **10** raggiungono gli studi clinici ed **una** il mercato

COSTI

Costo medio per lo sviluppo di un singolo farmaco **>2 miliardi $**

TEMPI

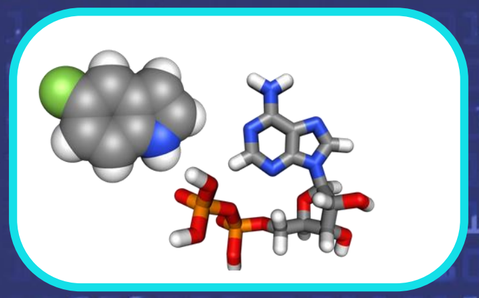
Una molecola impiega **13 anni e mezzo** per ottenere l'approvazione

Immagine adattata da: https://medium.com/bioai/drug-discovery-and-development-31758bf6cc72

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero dell'Università e della Ricerca
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA
Università degli Studi di Ferrara

COMPUTER-AIDED DRUG DESIGN (CADD)

LIGAND-BASED DRUG DESIGN



STRUCTURE-BASED DRUG DESIGN

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero dell'Università e della Ricerca
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA
Università degli Studi di Ferrara

IA NELLA PROGETTAZIONE DI FARMACI

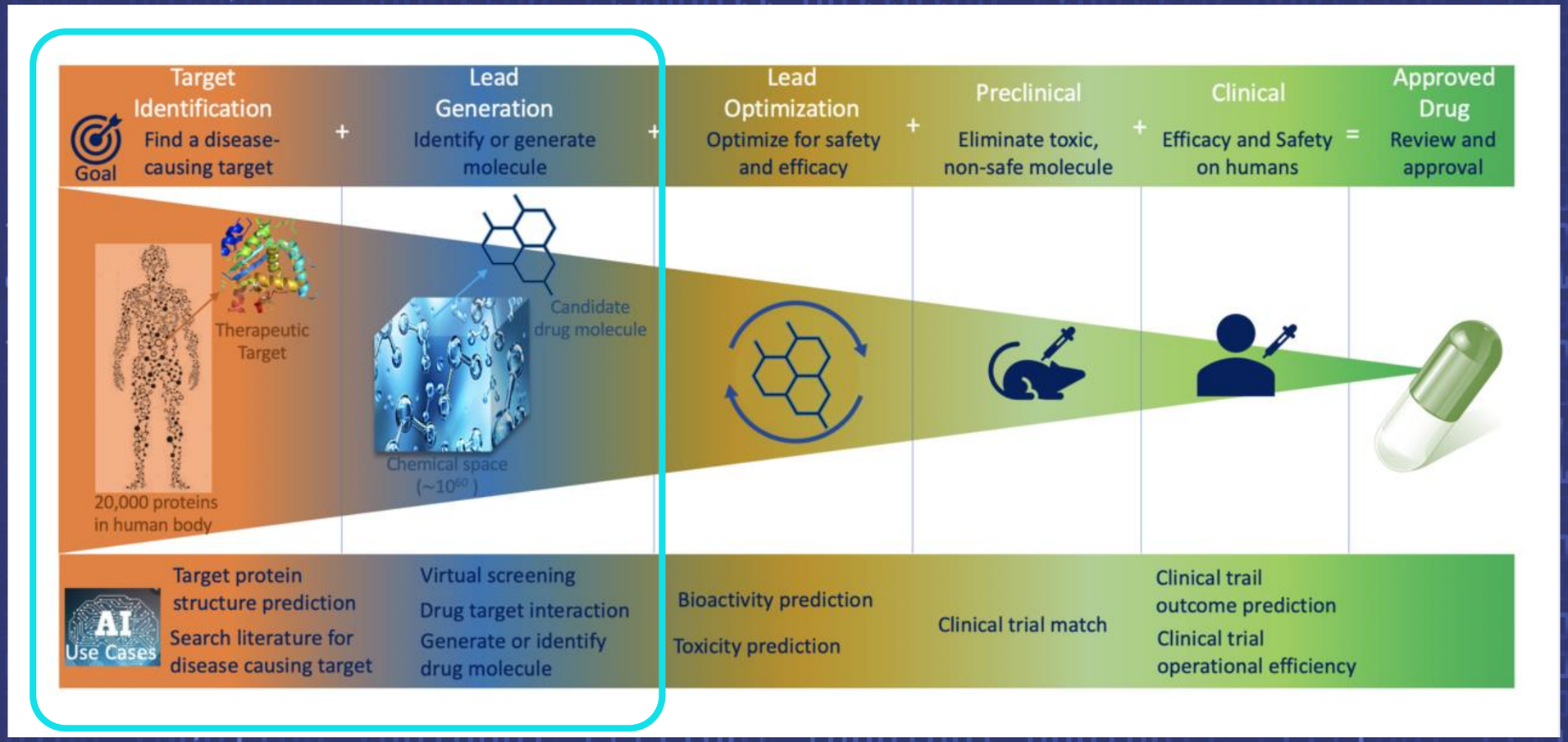
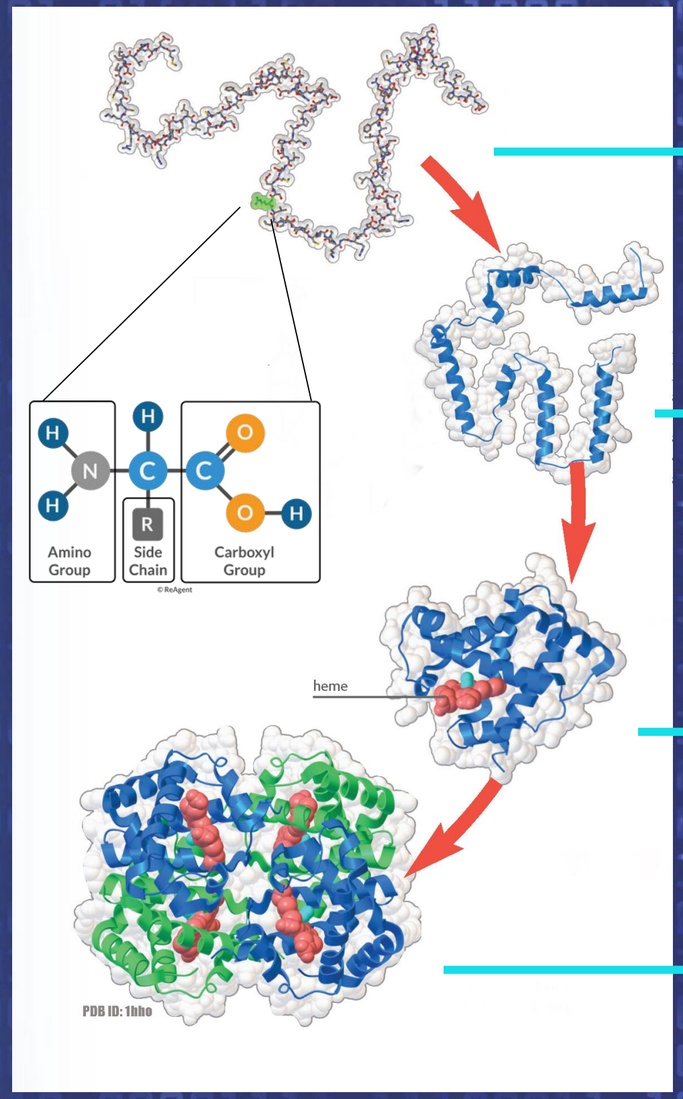


Immagine tratta da: https://www.linkedin.com/pulse/ai-drug-discovery-vijay-morampudi/

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero dell'Università e della Ricerca
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA
Università degli Studi di Ferrara

PROTEIN FOLDING



STRUTTURA PRIMARIA

Sequenza lineare di aminoacidi uniti da legami peptidici

STRUTTURA SECONDARIA

organizzazione della sequenza in porzioni tridimensionali ad **α-elica** e **β-foglietto**

STRUTTURA TERZIARIA

Interazioni tra le varie regioni determinano la **struttura tridimensionale** della proteina

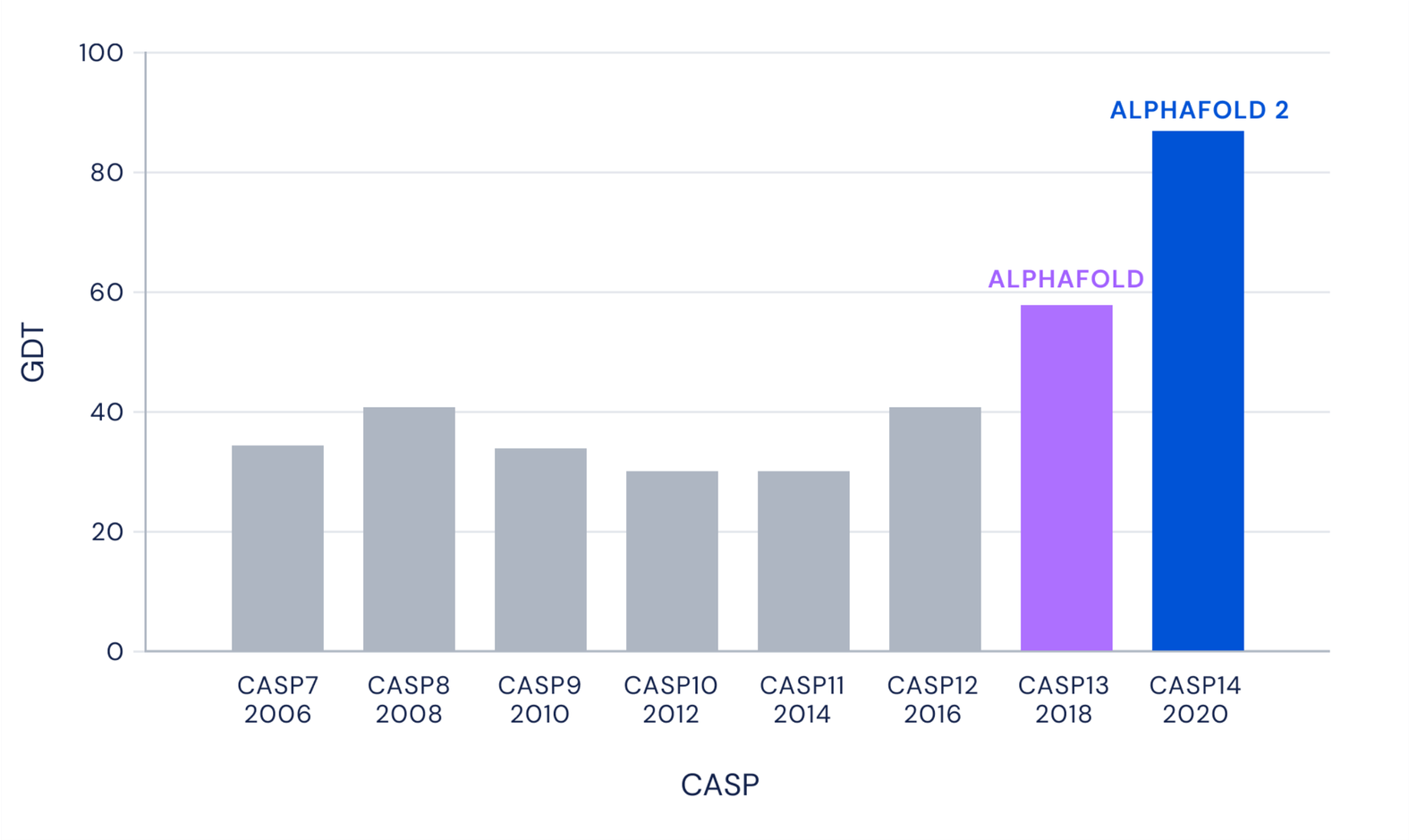
STRUTTURA QUATERNARIA

Più catene possono interagire tra di loro formando un unico **complesso funzionale** composto da più unità

Immagine adattata da: https://pdb101.rcsb.org/

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero dell'Università e della Ricerca
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA
Università degli Studi di Ferrara

ALPHAFOLD



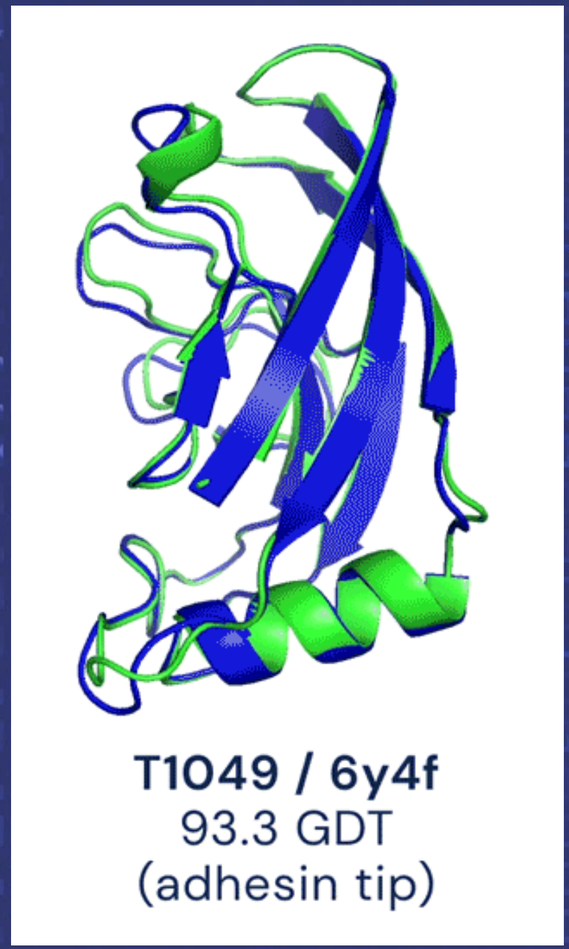


Immagine adattata da: https://ianjwehba.medium.com/unfolding-alphafold-and-what-it-means-for-biology-46a763d30a10

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero dell'Università e della Ricerca
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA
Università degli Studi di Ferrara

ALPHAFOLD

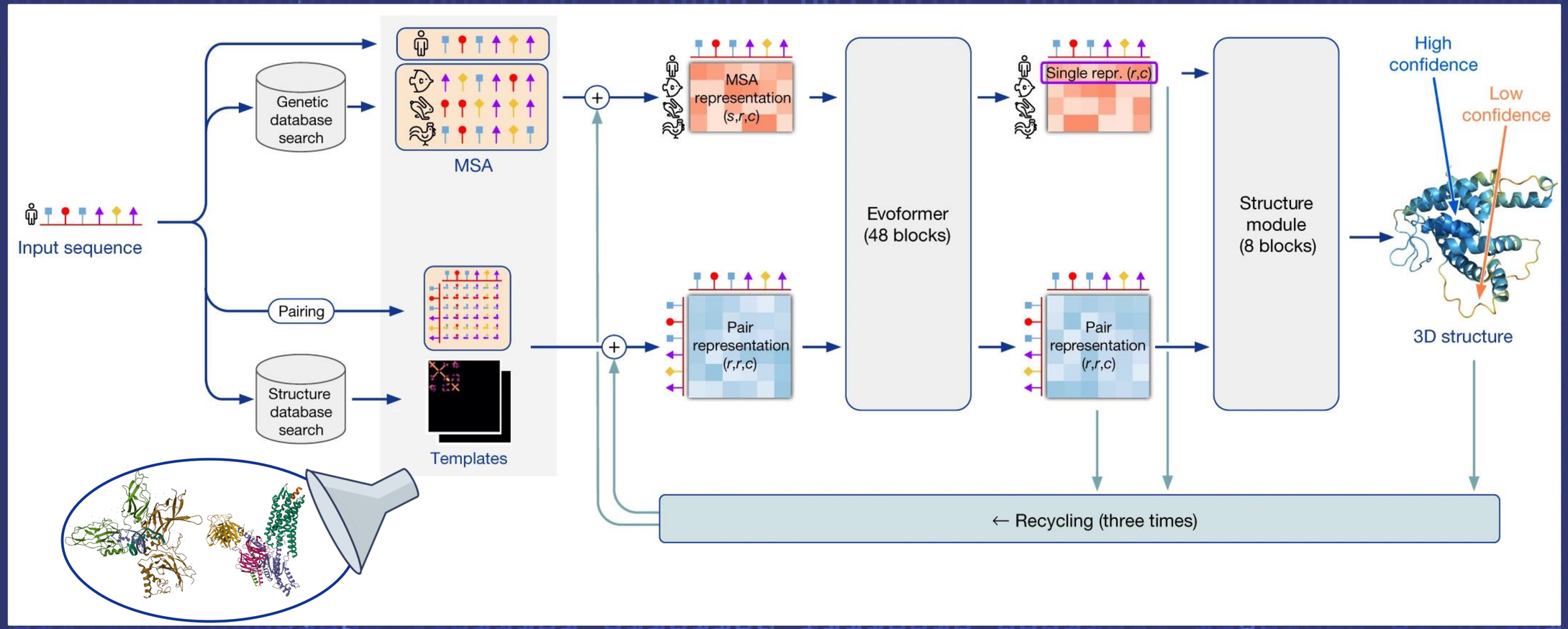


Immagine adattata da: https://www.nature.com/articles/s41586-021-03819-2

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero dell'Università e della Ricerca
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA
Università degli Studi di Ferrara

IL SISTEMA NOCICETTINA–NOP

Nociceptin

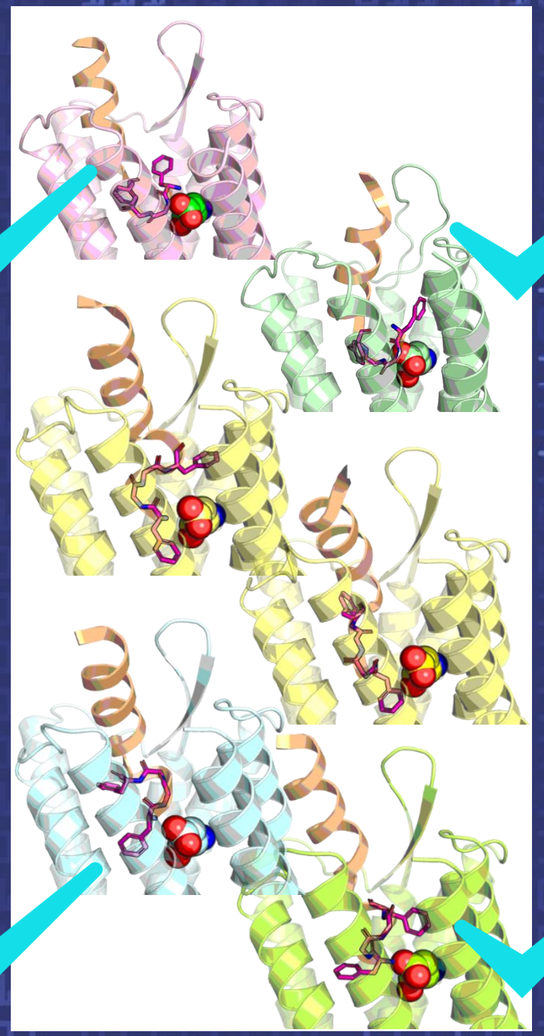
FGGFTGARKSARKLANQ

OPRX_HUMAN
Nociceptin receptor

```
PLGLKVTIVGLYLAVCVGGLLGNC
LVMYVILRHTKMKTATNIYIFNLA
LADTLVLLTLPFQGTDILLGFWPF
GNALCKTVIAIDYYNMFTSTFTLT
AMSVDRYVAICHPIRALDVRTSSK
AQAVNVAIWALASVVGVPVAIMGS
AQVEDEEIECLVEIPTPQDYWGPV
FAICIFLFSFIVPVLVISVCYSLM
IRRLRGVRLLSGSREKDRNLRRIT
RLVLVVVAVFVGCWTPVQVFVLAQ
GLGVQPSSETAVAILRFCTALGYV
NSCLNPILYAFLDENFKACFRK
```

Sequenze

- Metodo Classico
  - Modello 1
  - Modello 2
- Metodo Ibrido
  - Modello 3
  - Modello 4
- Metodo AlphaFold
  - Modello 5
  - Modello 6

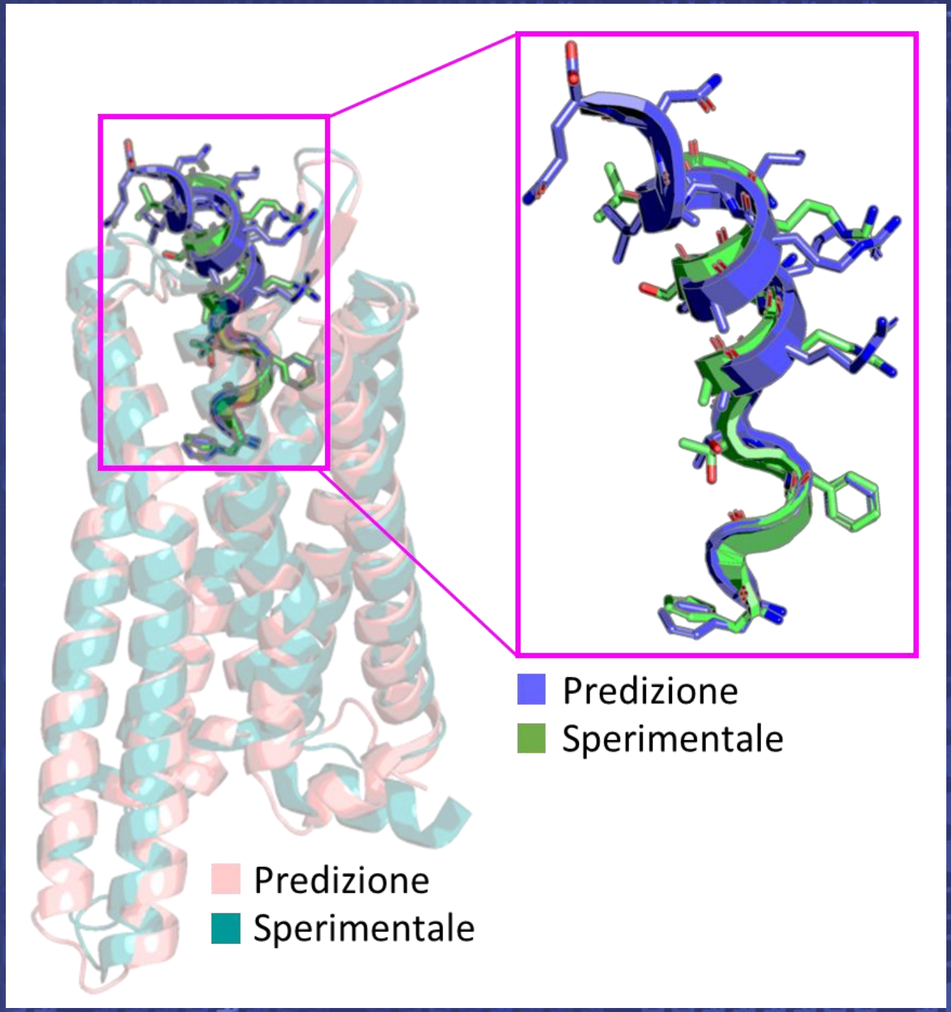


Validazione Sperimentale

Ciancetta A. et al., *Under Revision*

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero dell'Università e della Ricerca
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA
Università degli Studi di Ferrara

RISULTATI E PROSPETTIVE FUTURE



Progettazione razionale *structure-based* di analoghi strutturali della nocicettina ad attività analgesica

Applicazione del protocollo sviluppato ad altri sistemi di interesse farmaceutico

Ciancetta A. et al., *Under Revision*

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero dell'Università e della Ricerca
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA
Università degli Studi di Ferrara

IL SISTEMA NEUROPEPTIDE S–NPSR

hNPS(1-20)

SFRNGVGTGMKKTSFQRAKS

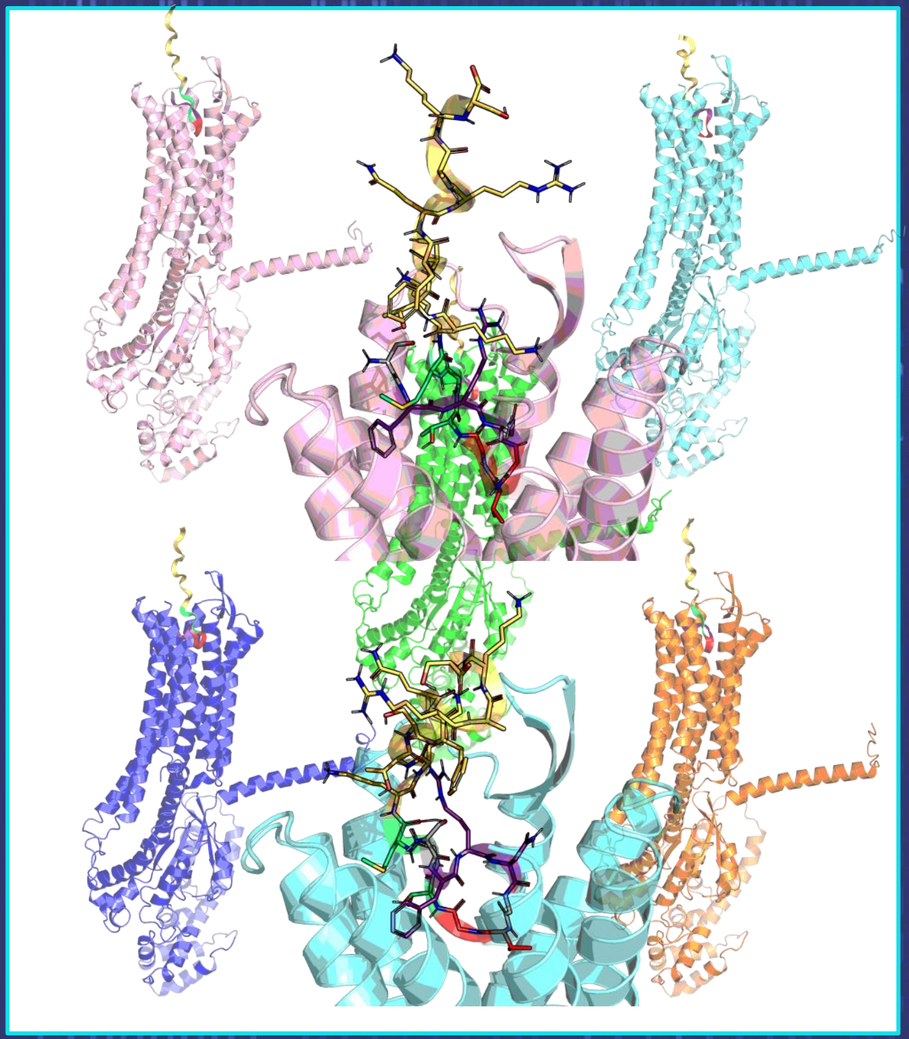
NPSR1_HUMAN
Ile107 isoform, Y45-P340

```
>sp|Q6W5P4|NPSR1_HUMAN Neuropeptide S receptor
OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NPSR1 PE=1 SV=1
MPANFTEGSFDSSGTGQTLDSSPVACTETVTFTEVVEGKEWGSFYYSFK
TEQLITLWVLFVFTIVGNSVVLFSTWRRKKKSRMTFFVTQLAITDSFTG
LVNILTDIIWRFTGDFTAPDLVCRVVRYLQVVLLYASTYVLVSLSIDRY
HAIVYPMKFLQGEKQARVLIVIAWSLSFLFSIPTLIIFGKRTLSNGEVQ
CWALWPDDSYWTPYMTIVAFLVYFIPLTIISIMYGIVIRTIWIKSKTYE
TVISNCSDGKLCSSYNRGLISKAKIKAIKYSIIIILAFICCWSPYFLFD
ILDNFNLLPDTQERFYASVIIQNLPALNSAINPLIYCVFSSSISFPCRE
QRSQDSRMTFRERTERHEMQILSKPEFI
```

GalphaS

```
>MGCLGNSKTEDQRNEEKAQREANKKIEKQLQKDKQVYRATHRLLLLGAGE
SGKSTIVKQMRILHVNGFNGEGGEEDPQAARSNSDGEKATKVQDIKNNLKE
AIETIVAAMSNLVPPVELANPENQFRVDYILSVMNVPDFDFPPEFYEHAKA
LWEDEGVRACYERSNEYQLIDCAQYFLDKIDVIKQADYVPSDQDLLRCRVL
TSGIFETKFQVDKVNFHMFDVGGQRDERRKWIQCFNDVTAIIFVVASSSYN
MVIREDNQTNRLQEALNLFKSIWNNRWLRTISVILFLNKQDLLAEKVLAGK
SKIEDYFPEFARYTTPEDATPEPGEDPRVTRAKYFIRDEFLRISTASGDGR
HYCYPHFTCAVDTENIRRVFNDCRDIIQRMHLRQYELL
```

Metodo AlphaFold



Gozzi M. et al., *In Preparation*

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero dell'Università e della Ricerca
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA
Università degli Studi di Ferrara

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

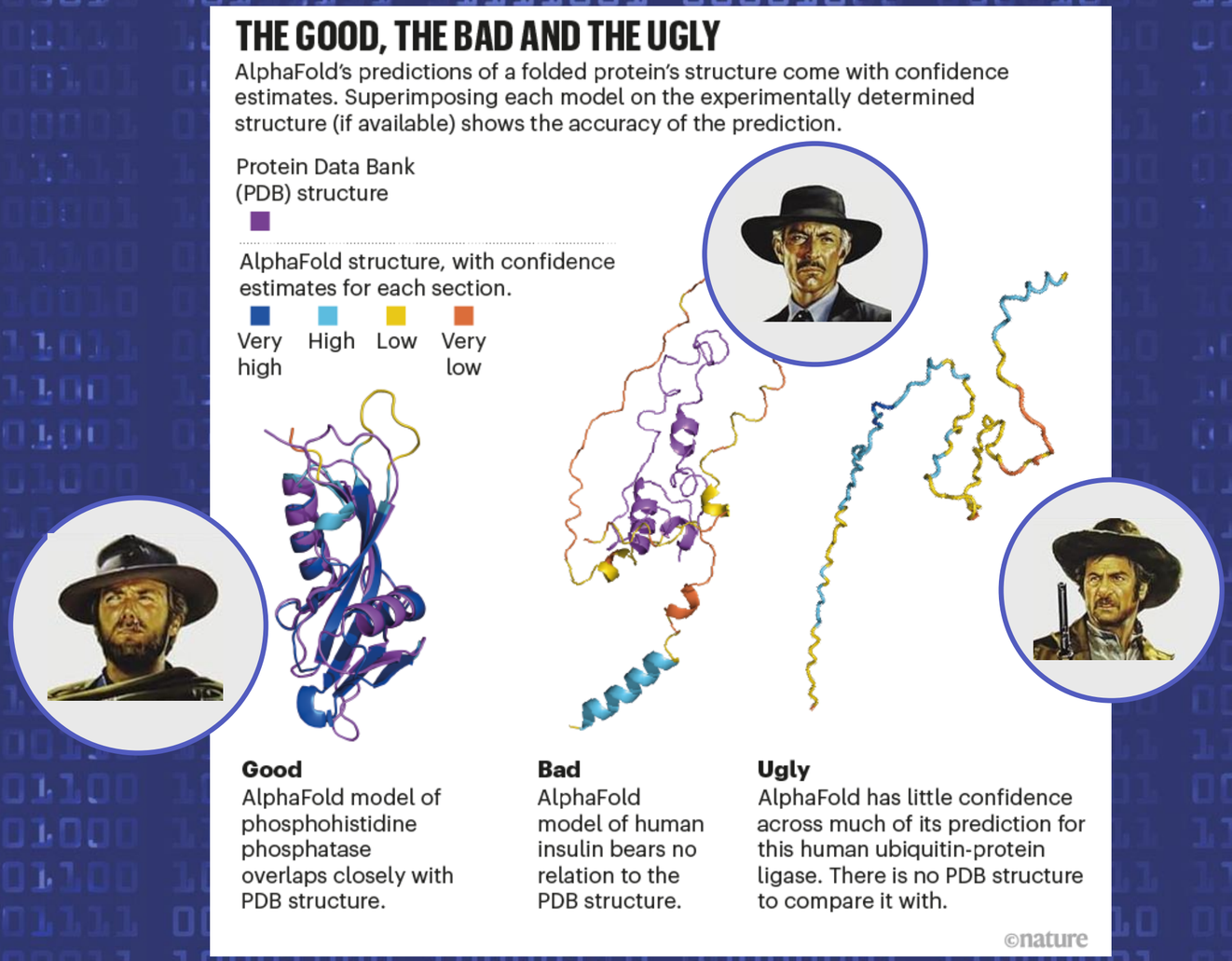
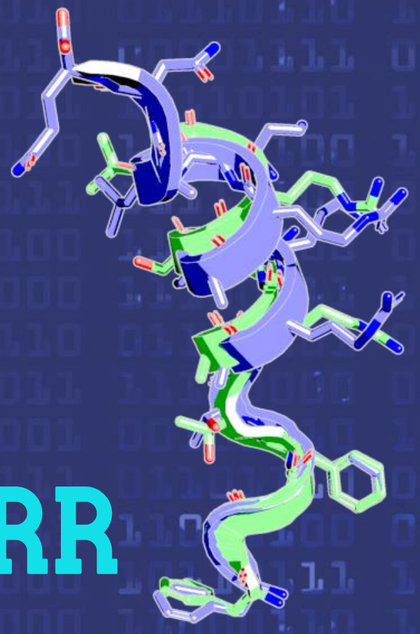


Immagine tratta da: J. M. Thornton *et al. Nature Med.* **27**, 1666–1669 (2021)

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero dell'Università e della Ricerca
Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA
Università degli Studi di Ferrara

RINGRAZIAMENTI



THANKS

PRIN 2022

Università degli Studi di Ferrara

Università degli Studi di Padova

Prof. Salvatore pacifico
Dott.ssa Valentina Albanese
Dott.ssa Anna Fantinati
Dott. Riccardo Rondanin

Dott.ssa Laura Acquasaliente
Prof. Girolamo Calò
Dott. Davide Malfacini
Dott. Andrea Pierangelini

PRIN PNRR

Università degli Studi di Padova

Università degli Studi di Ferrara

Prof. Girolamo Calò
Prof. Morena Zusso
Dott. Davide Malfacini
Dott. Riccardo Camilotto

Prof. Remo Guerrini
Prof.ssa Delia Preti
Dott.ssa Alessandra Rizzo

https://www.linkedin.com/in/antonellaciancetta/

antonella.ciancetta@unife.it

https://www.instagram.com/modellisticamolecolareunife/

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU

Ministero dell'Università e della Ricerca

Italiadomani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA

Università degli Studi di Ferrara