Progetto Pharma-HUB

Hub per il riposizionamento di farmaci nelle malattie rare del sistema nervoso in età pediatrica

Obiettivo Specifico 2 (OS2). *Messa a punto di una piattaforma per il riposizionamento in silico dei farmaci*

Nell’ambito della ricerca di potenziali target farmacologici, al fine di individuare specifiche terapie personalizzate per la cura di diverse patologie, l’analisi in silico di network e pathway biologici si è rivelata una delle più vantaggiose strategie nella pipeline di sviluppo del farmaco.
Benché si tratti di due tipi di approcci differenti, entrambi mirano all’ottenimento di una visione d’insieme di un dato sistema biologico al fine di estrapolarne informazioni circa le interconnessioni di tutti gli elementi coinvolti, siano essi geni, proteine o altre biomolecole interessate da quello specifico processo. La principale differenza tra i due sistemi è rappresentata dal livello di dettaglio delle rappresentazioni. I pathway rappresentano sistemi biologici sulla base di diagrammi lineari dettagliati. Al contrario, i network comprendono interazioni nell’ambito dell’intero genoma (o proteoma) derivate da analisi integrative di insiemi di dati multipli. Le interazioni di un network sono astrazioni semplificate di logica cellulare complessa, e possono risultare molto ostici da interpretare a causa dell’elevato numero di “oggetti” e connessioni complesse visualizzati.
Un concetto strettamente correlato all’analisi di pathway e network è quello relativo alle annotazioni funzionali per i geni coinvolti su un pathway/network biologico, che forniscono informazioni dettagliate riguardo la loro funzione biologica e il loro ruolo metabolico e ne descrive le loro caratteristiche strutturali. Oggi sono disponibili diversi tools che effettuano l’analisi di pathway e network, rendendo queste tecniche accessibili alla comunità scientifica. Tra i più diffusi e accreditati, utilizzati in un gran numero di pubblicazioni, troviamo: MetaCore (https://clarivate.com/cortellis/solutions/early-research-intelligence-solutions/), Ingenuity Pathway Analysis (https://digitalinsights.qiagen.com/products-overview/discovery-insights-portfolio/analysis-and-visualization/qiagen-ipa/). Recentemente un prezioso tool che ha dimostrato efficacia nella scoperta di potenziali target di intervento farmacologico nell’ambito della medicina di precisione è stato sviluppato presso il DSFS dal gruppo di ricerca COMBINE (PETAL, (https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa1032). Attraverso l’utilizzo di questi tools è possibile aggregare eventi molecolari che coinvolgono più geni nella stessa pathway o network, riducendo drammaticamente il numero di singoli geni da testare e aumentando così la probabilità che gli eventi superino una specifica soglia di rilevazione statistica, riducendo il numero di ipotesi multiple testate. Inoltre, i risultati sono spesso più facili da interpretare in quanto le alterazioni genomiche sono correlate a concetti familiari come il ciclo cellulare o l'apoptosi. Infine, l’analisi in silico dei network facilita l'integrazione di diversi input come dati genomici, trascrittomici e proteomici in una visione unificata del sistema biologico in esame, migliorando il potere statistico e interpretativo dell’intera analisi.
In particolare, l’analisi avanzata di network permette di identificare, tra i geni noti, i potenziali target farmacologici e di individuare nuovi target tossicologici correlati a farmaci noti o a particolari biomarkers, fornendo un report completo che riporta, assieme alla descrizione del pathway o network in esame, e alle specifiche di tutti gli elementi coinvolti, una lista completa di tutti i farmaci correlati ad ogni singola molecola presente su quel pathway o netwk. È evidente, quindi, come le analisi in silico dei network risultino preziose anche nell’ambito dell’identificazione di pattern “nascosti” tra liste di geni e nella predizione delle specifiche funzioni di geni non noti, permettendo così l’individuazione di eventuali target farmacologici per una specifica patologia anche in contesti non direttamente correlati ad essa e, quindi, inesplorati.
Nella pipeline di sviluppo di un farmaco, anche la modellistica molecolare rappresenta uno strumento chiave per affrontare la progettazione e l'ottimizzazione di composti. Mentre tecniche quali docking e dinamica molecolare hanno rappresentato lo standard de facto per molti anni, oggi le metodologie machine-learning rappresentano una potente ed efficiente alternativa di modellazione. Nell’ ottica di un pathway-based drug repurposing come follow-up dell’identificazione di target attraverso analisi dei network, verrà condotto un virtual screening di farmaci già approvati (FDA-EMA approved drugs) o orfani in fase 2. Infine, l’obiettivo prevede la validazione dei dati ottenuti in silico mediante tecnologia SPR per lo studio delle interazioni molecolare in tempo-reale

Questo OS verrà svolto da UNICT