



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TORINO

*Studio dell'Università di Torino in collaborazione con Tokai University. La ricerca utilizza modelli computerizzati di proteine generati con AlphaFold, la più recente e rivoluzionaria tecnologia di intelligenza artificiale, per verificare la fattibilità e pianificare rapidamente una strategia terapeutica personalizzata per pazienti pediatrici affetti da una malattia genetica rara (IAHSP), caratterizzata da grave spasticità agli arti. Pubblicato dal Drug Discovery Today, il lavoro supporta HelpOlly, onlus torinese nata per trovare una cura a una bambina di 4 anni affetta da IAHSP*



Torino, 3 febbraio 2022 - Una ricerca realizzata dal gruppo di ricerca CASSMedChem del Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute dell'Università degli Studi di Torino - specializzato nella chimica farmaceutica - in collaborazione con il Department of Molecular Life Sciences della Tokai University in Giappone, ha individuato un metodo innovativo per chiarire a livello molecolare l'effetto delle mutazioni alla base delle malattie genetiche rare. Lo studio, che si focalizza su una forma ultra-rara di paralisi spastica di origine genetica chiamata IAHSP, è stato pubblicato dalla rivista scientifica *Drug Discovery Today* di Elsevier.

Attraverso l'utilizzo di AlphaFoldDB, un database di strutture proteiche 3D costruite con sistemi basati su reti neurali, i ricercatori sono riusciti a ottenere alcuni modelli di varianti mutate della proteina (alsina)

responsabile della patologia, tipiche di ogni paziente affetto da IAHSF.

La validità dei modelli proposti è stata verificata tramite una serie di dati sperimentali forniti dal prof. Shinji Hadano in Giappone, noto esperto di alsina e delle patologie correlate. In pratica, lo studio permette di visualizzare e ispezionare le strutture dell'alsina, delle sue varianti patogene e di analizzarle con strumenti di modellizzazione molecolare, spesso online e liberamente accessibili. La strategia proposta dai ricercatori di UniTo si è dimostrata relativamente semplice, in grado di fornire un guadagno di conoscenza in tempi brevi e con impiego limitato di risorse.

Lo studio, intitolato *AI-based protein structure databases have the potential to accelerate rare diseases research: AlphaFoldDB and the case of IAHSF/Alsin*, è firmato da Matteo Rossi Sebastiano, Giuseppe Ermondi, Shinji Hadano e Giulia Caron e supporta una Onlus torinese, HelpOlly, nata per trovare una cura per Olivia, una bambina di 4 anni affetta da IAHSF e in lotta contro il tempo per combattere la grave forma di spasticità degenerativa che l'ha colpita. I risultati ottenuti, pertanto, si inseriscono in uno specifico programma di drug discovery.

Nel corso dello studio sono stati analizzati 7 casi clinici di IAHSF. I modelli tridimensionali delle corrispondenti proteine mutate e una serie di strumenti computazionali hanno permesso di comprendere i meccanismi patogenetici di ogni singola mutazione. Approcciare questi casi clinici solo con metodi sperimentali tradizionali avrebbe richiesto anni e ingenti fondi, mentre con questo procedimento si può analizzare la situazione di ogni singolo paziente in poco tempo, delegando alla dimostrazione sperimentale, ovviamente necessaria, solo la conferma finale.

Questo tipo di strategia verificata per la IAHSF è trasferibile ad altre malattie genetiche. Secondo gli autori, integrare quest'approccio nel processo diagnostico, a valle dell'analisi genetica, permetterebbe di comprendere immediatamente i meccanismi patogenetici, valutare la fattibilità di un intervento farmacologico e accelerare la ricerca di una cura personalizzata per ogni paziente.

“Spesso siamo portati a pensare all'intelligenza artificiale come a qualcosa di futuristico e lontano - sottolinea Matteo Rossi Sebastiano, ricercatore del gruppo CassMedChem, Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute di UniTo - ma è fondamentale comprendere come l'applicazione di tali strumenti nel campo della Salute, rappresenti in realtà una rivoluzione in atto, un alleato prezioso e dagli effetti sempre più concreti. Fino a qualche mese fa era inimmaginabile poter dare una “faccia” alla maggior parte delle proteine, men che meno studiarne le varianti patologiche rare. Oggi possiamo, nell'arco di qualche settimana, gettare le basi per strategie terapeutiche personalizzate. Non a caso, la prestigiosa rivista Nature ha definito AlphaFold come metodo dell'anno. È un orgoglio che UniTo sia tra

le prime università a fare ricerca con AlphaFold”.

“Le proteine sono macromolecole che garantiscono il corretto funzionamento delle cellule. In molti casi basta la sostituzione di un singolo amino acido dovuto a una mutazione nel DNA per compromettere il funzionamento di una proteina e della intera cellula. Pertanto - aggiunge Giuseppe Ermondi, docente di Chimica Farmaceutica, Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute di UniTo - è di fondamentale importanza la conoscenza della struttura proteica a livello atomico. Non a caso gli sviluppatori di tutte le principali tecniche di determinazione sperimentale della struttura delle proteine sono stati insigniti del premio Nobel (la crio-microscopia elettronica nel 2018, la risonanza magnetica nucleare nel 2002 e la cristallografia nel lontano 1962). Quando non è possibile ottenere delle strutture sperimentali ci vengono in aiuto alcune tecniche computazionali di predizione della struttura delle proteine. Nel 2013, ancora una volta il premio Nobel ha premiato gli sviluppatori di tecniche di calcolo basate sulla dinamica molecolare che permettono di studiare il comportamento delle proteine e dei loro mutanti a partire dalla struttura a livello atomico”.

“Il primo passo per trovare un trattamento farmacologico verso una malattia genetica consiste nell’ottenere un modello computazionale ragionevole della struttura chimica della proteina responsabile della patologia - spiega Giulia Caron, docente di Chimica Farmaceutica, Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute di UniTo e coordinatrice dello studio - Questo passaggio può essere complesso e scoraggiare ulteriori studi soprattutto per quelle malattie in cui i casi clinici sono pochi e uno diverso dall’altro. D’altro canto, come ricercatori di UniTo, abbiamo il dovere di utilizzare tutti gli strumenti e le competenze a nostra disposizione per dare speranza ai pazienti e ai loro familiari. Ci siamo quindi concentrati sulla tecnologia AlphaFold (disponibile solamente da fine luglio 2021) e l’abbiamo applicata alla coppia alsina/IAHSP per provare a dare qualche prima risposta concreta alla HelpOlly”.

“Con questo studio abbiamo dimostrato che la IAHSP nella forma di Olivia è quantomeno potenzialmente trattabile da un punto di vista farmacologico e pertanto abbiamo applicato una procedura computazionale di drug discovery e individuato una molecola molto promettente per il trattamento della patologia di Olivia. A questo punto però i computer non bastano più e quindi sono in corso una serie di validazioni sperimentali sia dal prof. Hadano in Giappone, sia in altri Dipartimenti dell’Università degli Studi di Torino”, conclude Caron.