

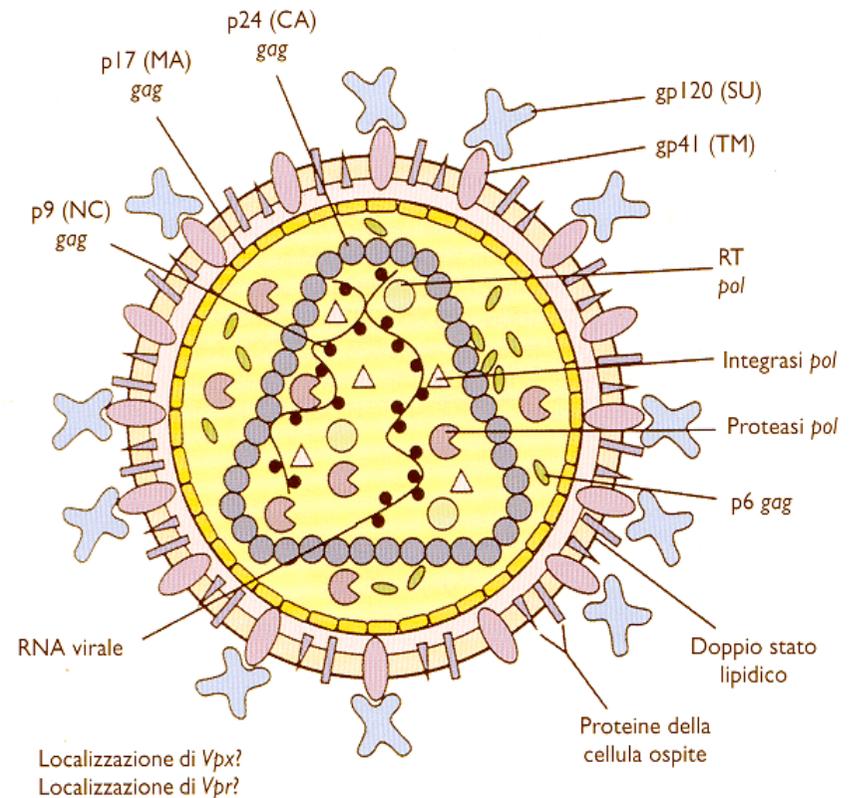
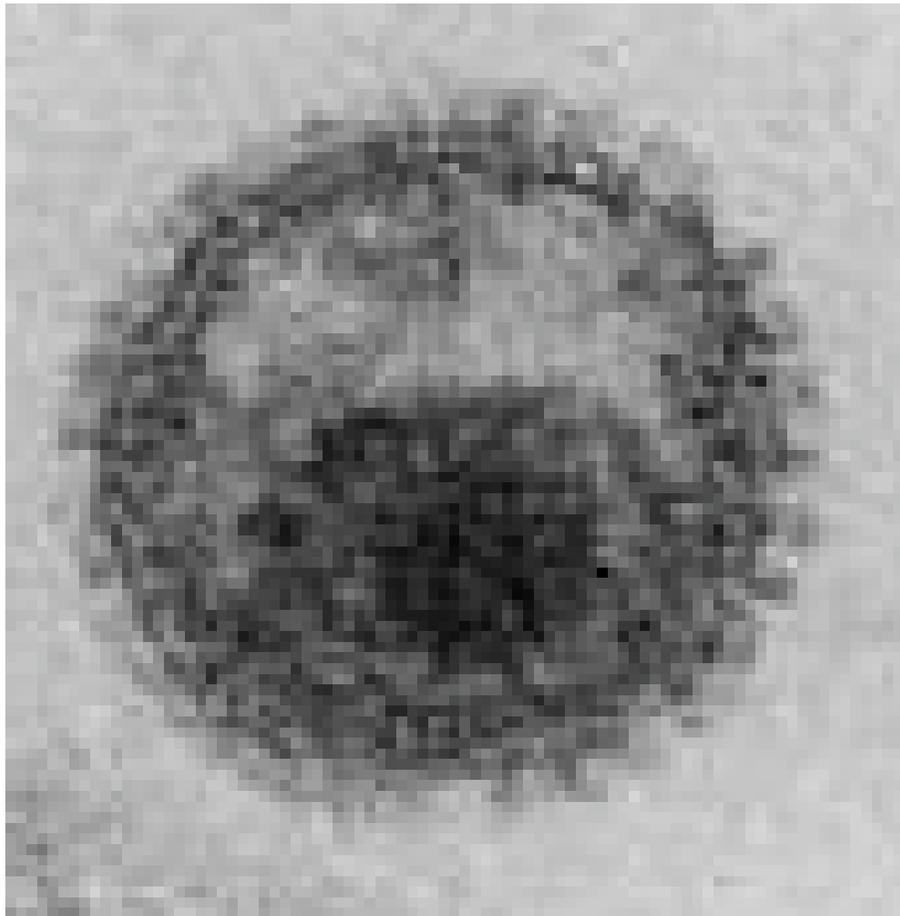
AMICO

AIDS-Genoma:
Mutazioni
Interazioni
*CO*nservazioni

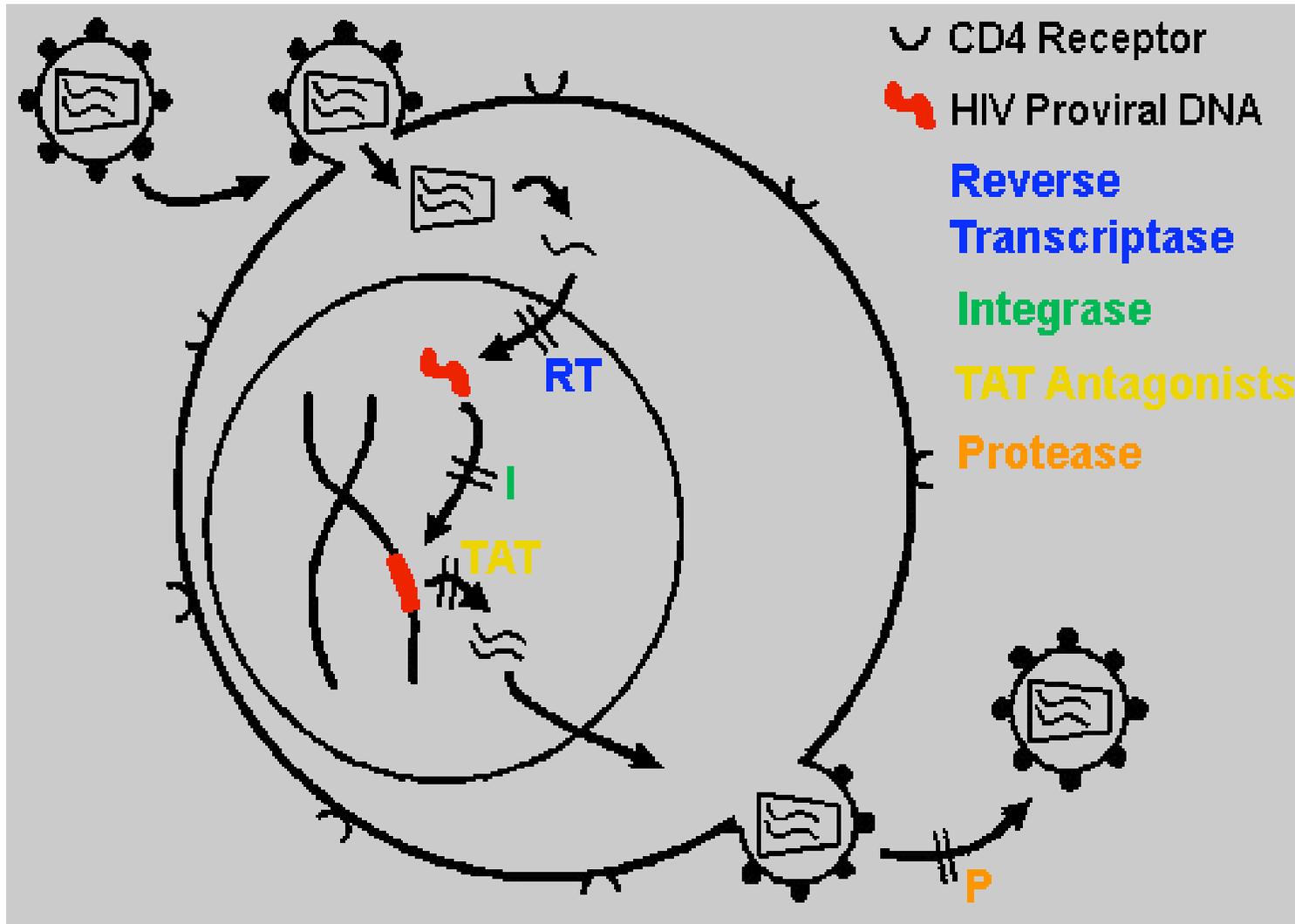
AIDS e HIV

- N.B.:
- AIDS e' la malattia
- HIV e' il virus che la causa

Sua (Infernale) Maesta' HIV

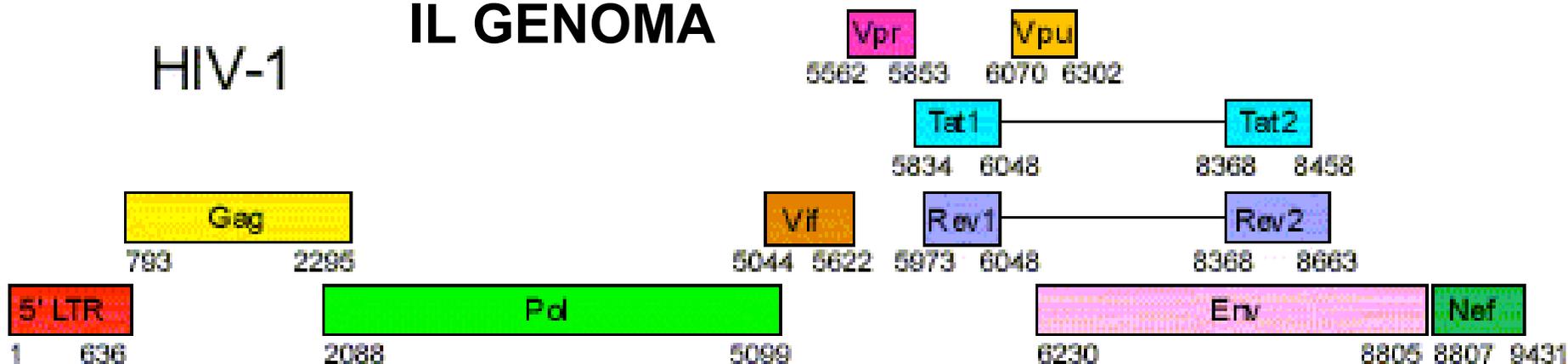


Il Ciclo HIV

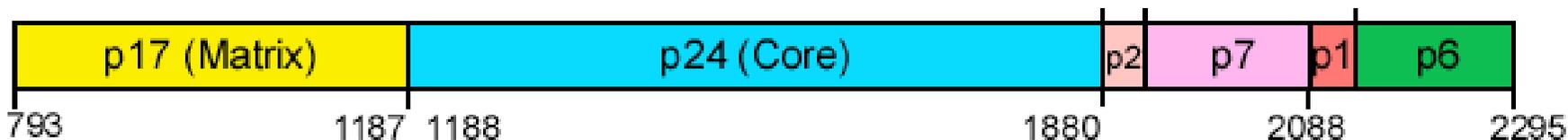


HIV-1

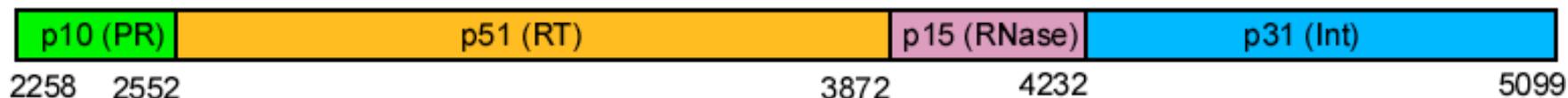
IL GENOMA



GAG



POL



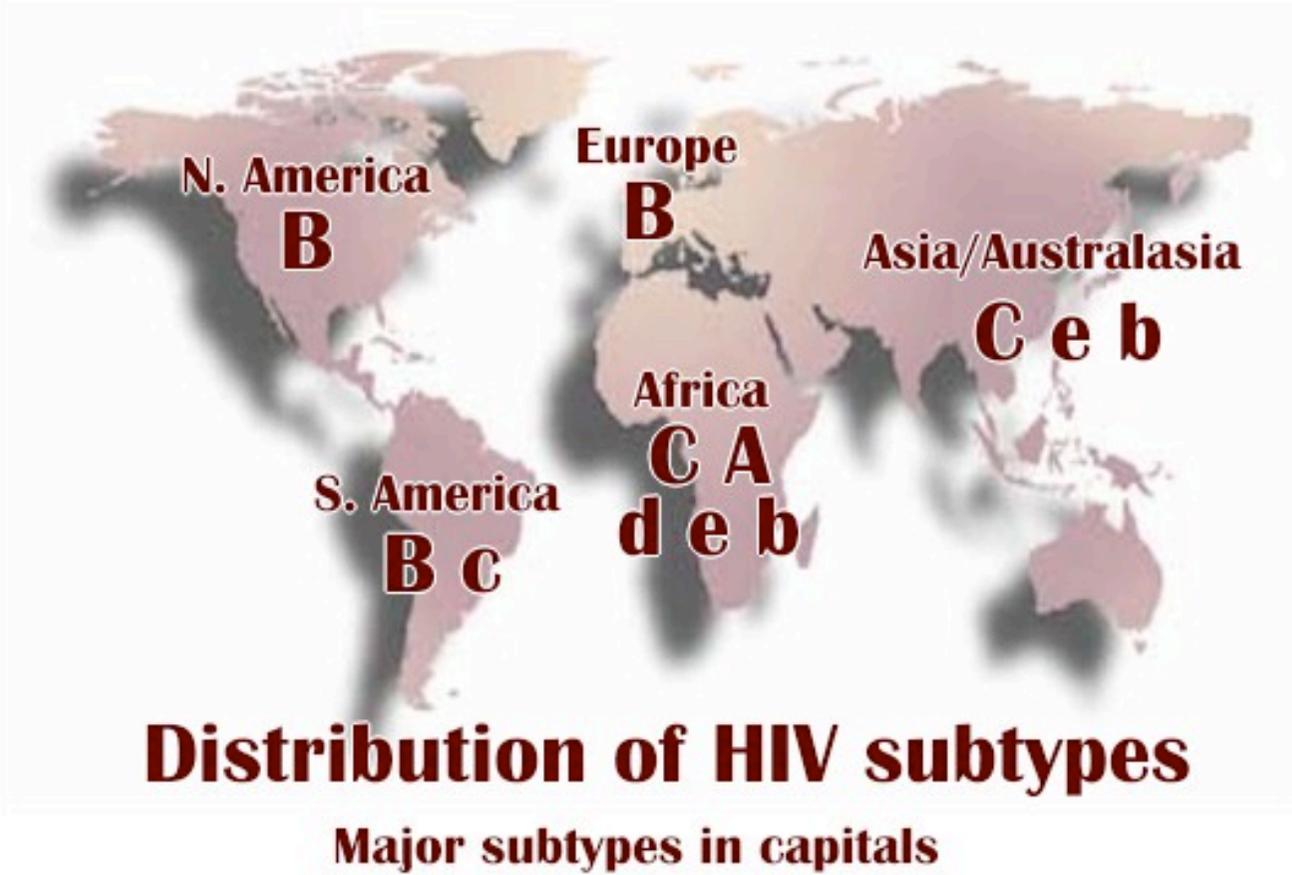
ENV



Qualche numero:

- Tempo di riproduzione: ~ 6 ore
- Proliferazione: ~ 200 per ogni particella madre
- Lunghezza genoma ~9500 basi (~3150 aminoacidi)
- Probabilità di mutazione ~ 10^{-4} (una mutazione per ogni particella figlia)
- Sottotipi maggiori: A, B,C

GRUPPI PRINCIPALI



Difficolta':

- I fallimenti nelle cure e nella ricerca di un vaccino sono dovuti alla velocita' con cui il virus muta e prolifera aquistando rapidamente una nuova identita': sfugge cosi' a farmaci e vaccini.

Via alternativa

*“Il vero viaggio di scoperta
non consiste nel cercare
nuove terre ma nell’aver
nuovi occhi”*

Marcel Proust

I nuovi occhi

- Distruggerlo ? No → “Addomesticarlo” portandolo ad una forma “inoffensiva”
- Seguire e/o anticipare le sue mutazioni ed utilizzare farmaci mirati per “selezionare” ceppi sempre meno aggressivi (Memo: il virus evolve nello stesso individuo che nel tempo mostra sottotipi di virus diversi dall’originale)

I nuovi occhi

- Il farmaco ad hoc:

***GRID based pharmacophore model:
development and applications***

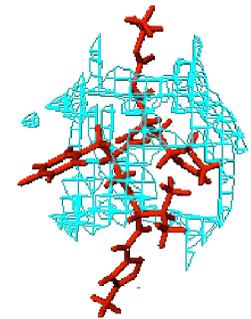
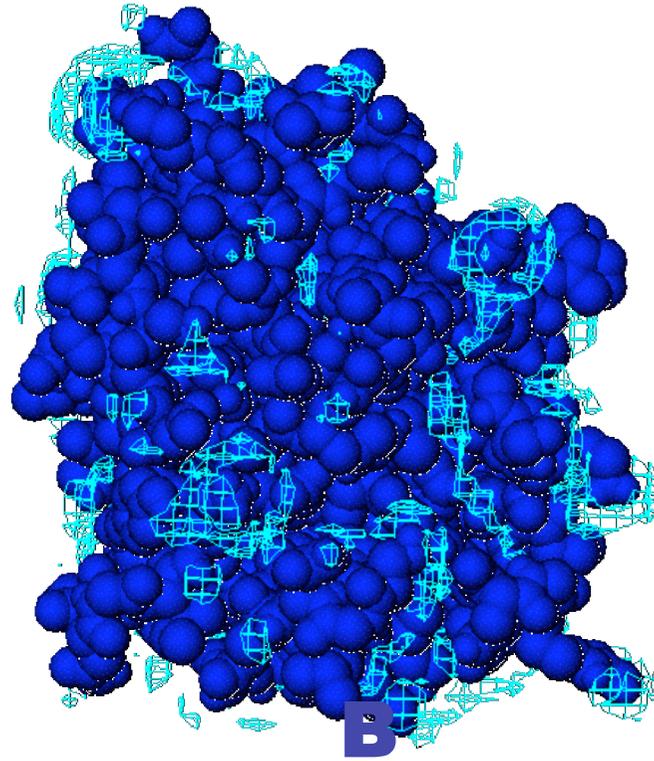
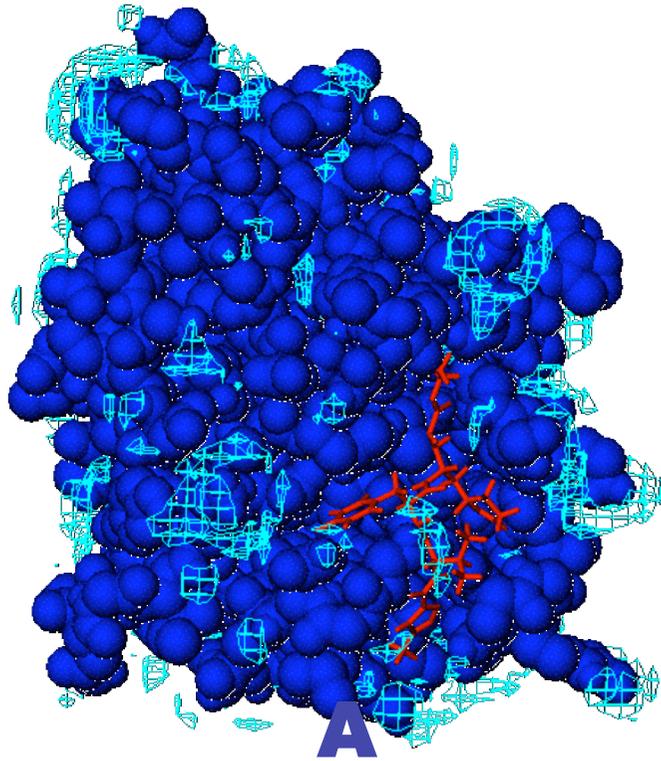
ESMEC - European School of Medicinal Chemistry
XXIV Advanced Course of Medicinal Chemistry and "E.Duranti"
National Seminar for PhD Students
URBINO - July 4-8, 2004

GRID based pharmacophore model: development and applications

Francesco Ortuso

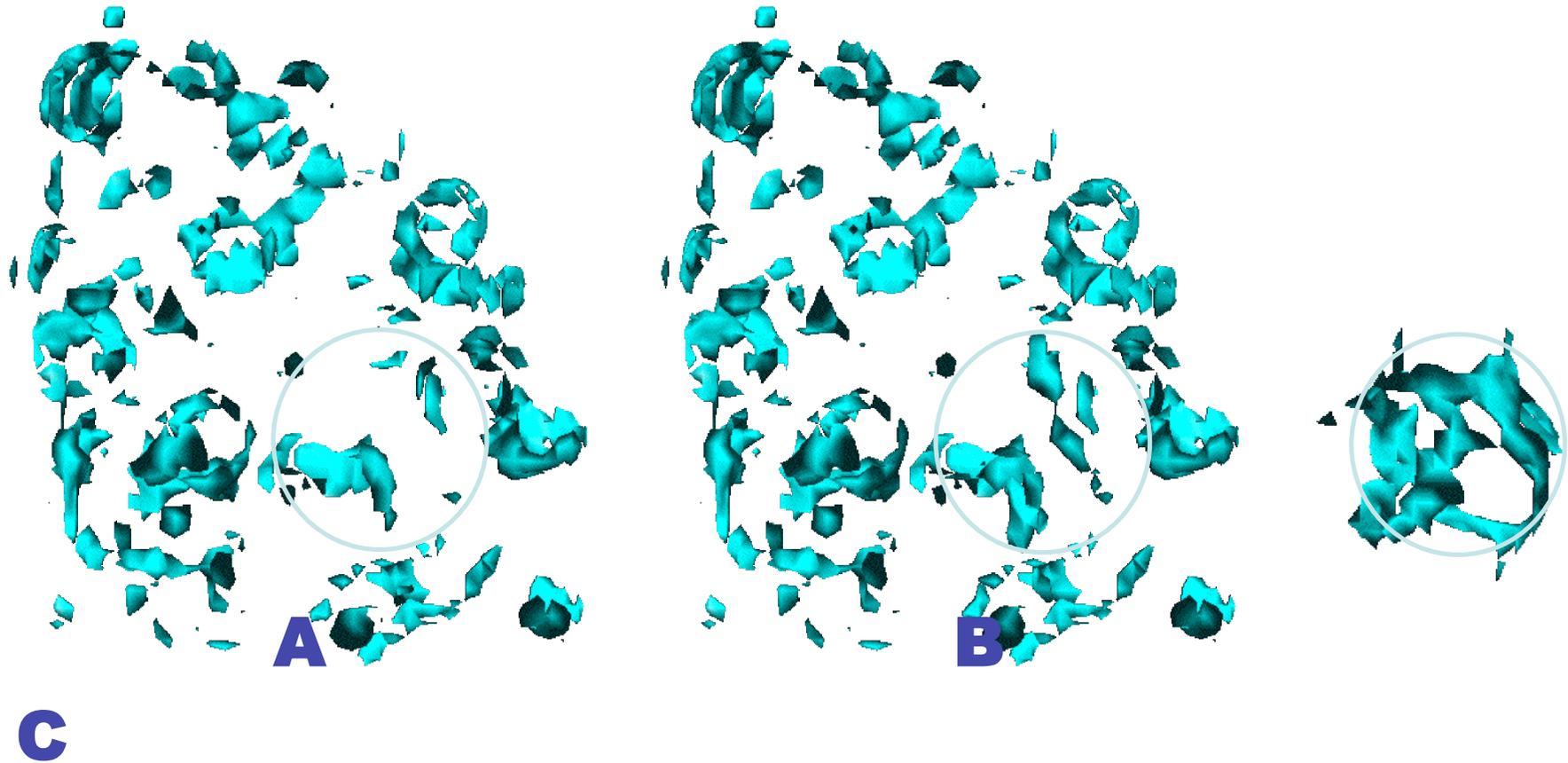
**Dep. of Scienze Farmacobiologiche
University "Magna Græcia"
Catanzaro**

GRID-based pharmacophore model

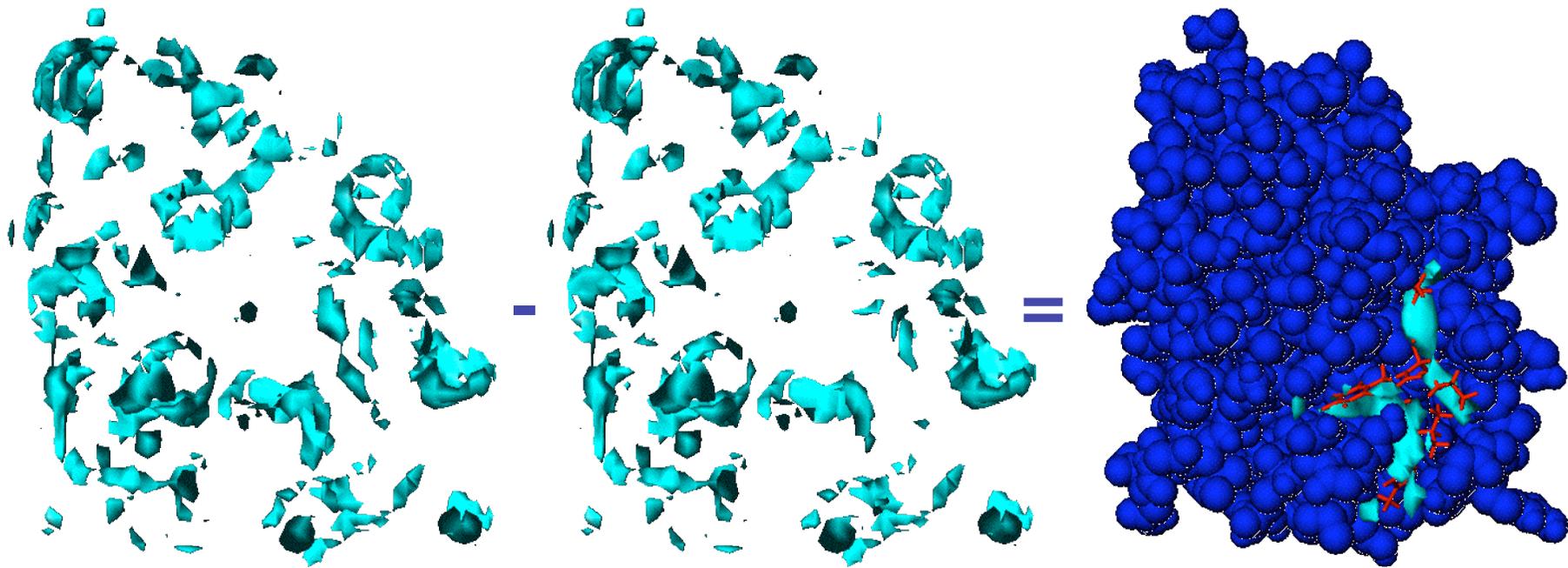


C

GRID-based pharmacophore model



GRAB Application



B

Proposta 13 set 2004

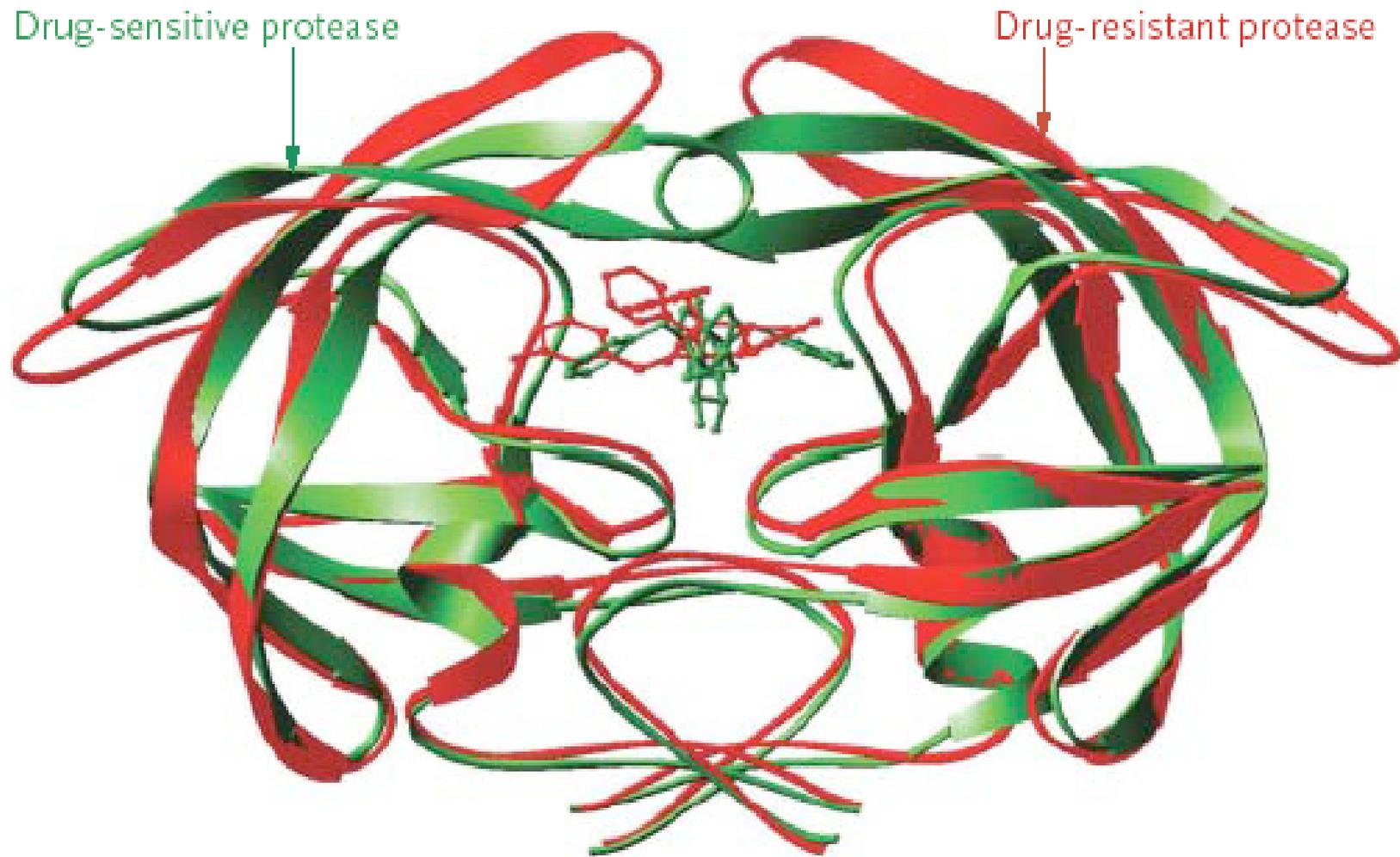
A

Vitaliano Chiarella

D

15

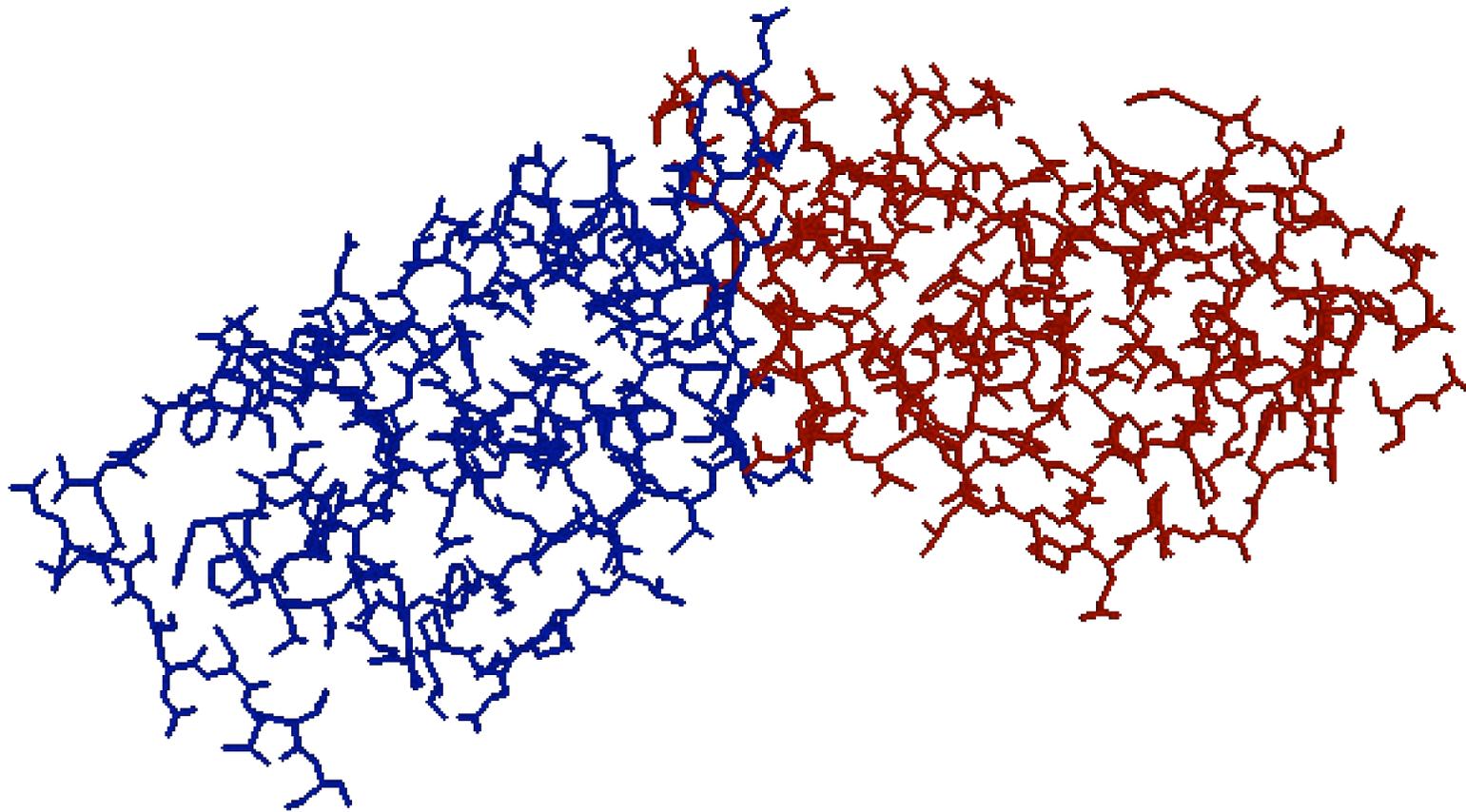
La proteasi è un dimero



François Clavel, M.D., and Allan J. Hance, M.D. N Engl J Med 2004;350:1023-35.

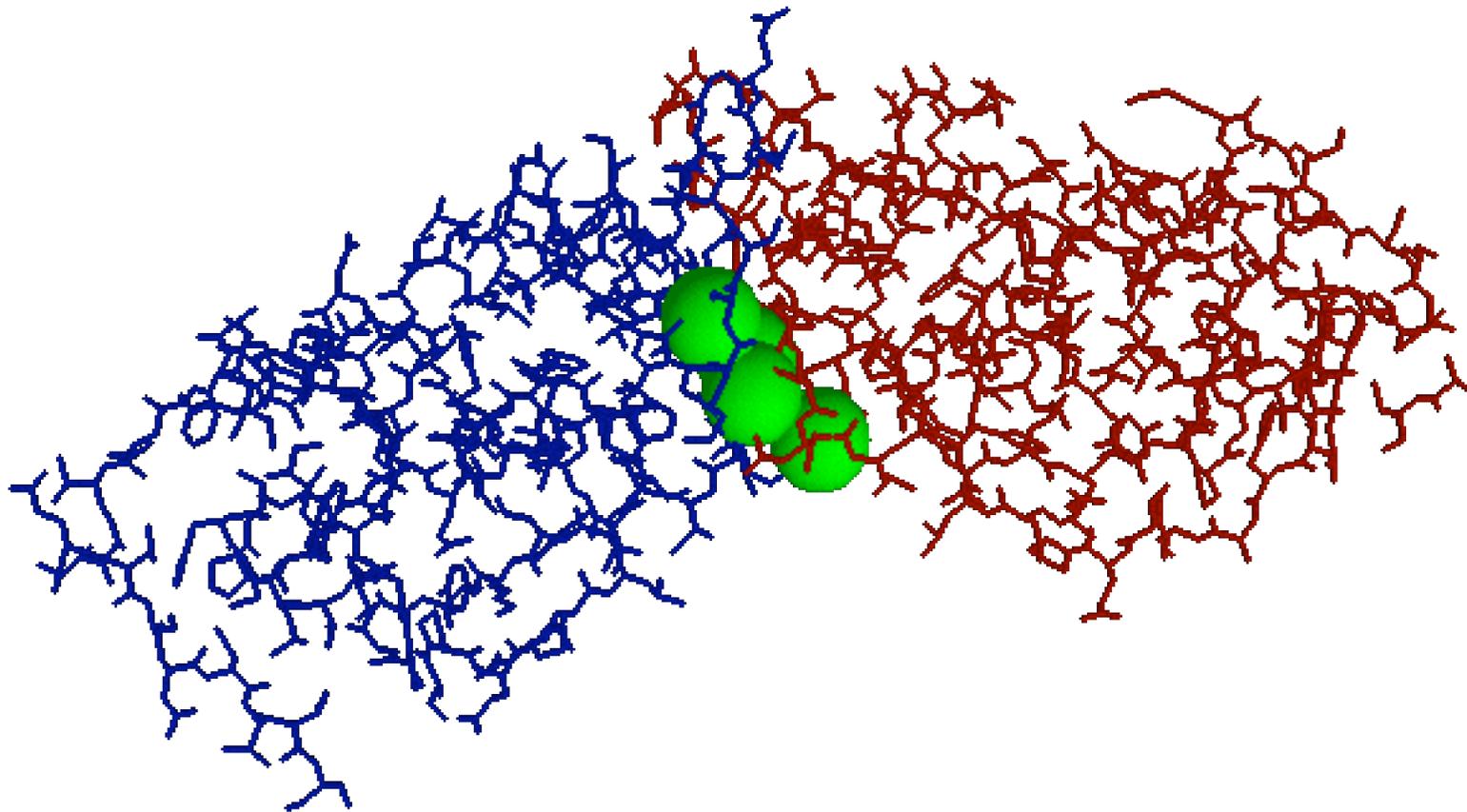
GBPM

SCF case study



GBPM

SCF case study



?

- La “caccia” funziona per la struttura di cui si ha una “cristallografia”;
- Ogni paziente ha le sue mutazioni;
- Serve una “cristallografia” personale, se possibile sul singolo genoma;
- Servirebbe cioè'

I nuovi occhi ...

-
- Un FEL con impulsi di luce:
- di potenza infinita
- di durata inferiore all'attimo

- In attesa

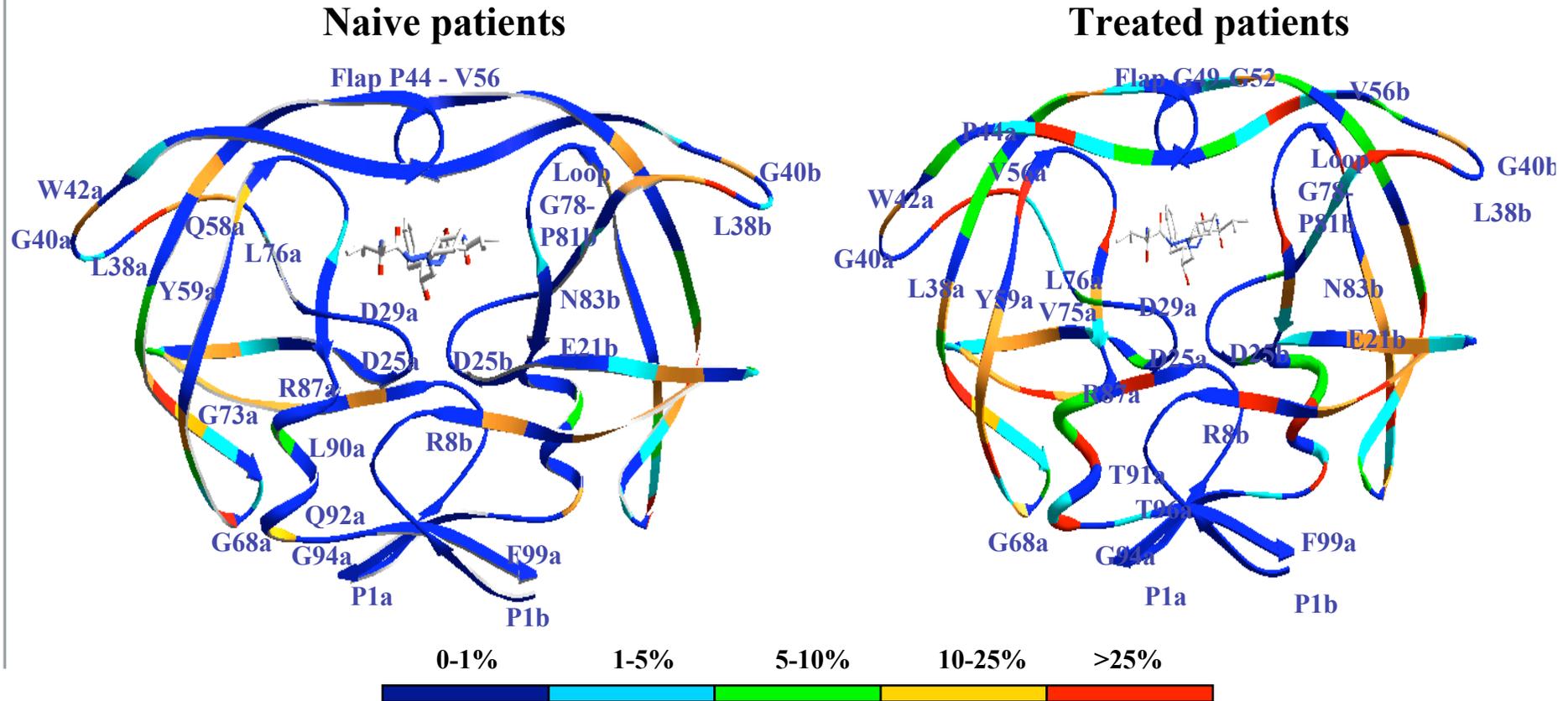
I nuovi occhi ...

- Si simulano le mutazioni attraverso modelli matematici partendo da configurazioni note ed applicando qualche mutazione
- Cio' richiede molta tempo di CPU e consente quindi pochi modelli
- Occorre ridurre le mutazioni da simulare.
- Come ?

I nuovi occhi ...

- Analisi statistica delle mutazioni per rilevare quelle piu' frequenti:
- Strumenti tipo PAW, ROOT,

Degree of conservation of the HIV-1 Protease



Binding site S1: R8, L23, D25, G27, G48-I50, T80-V82

Binding site S2: A28-D30, V32, I47, G49-I50, L76, I84

Binding site S3: R8, L23, D29, G48-G49, T81-V82

Dimer interface Di: L5, T26, I50, R87, T91, T96-F99

The model represent the HIV-1 protease bound with indinavir. The different colors represent the mutation frequency rate scaled so that minimum corresponds to dark blue and maximum to red.

Le mutazioni risultanti

- Troppe!
- Quali sono quelle che “comandano” ?

I nuovi occhi ...

- Le reti neurali correlano “pesandoli” gli ingressi alle uscite!
- Analizzando la rete neurale si possono avere valide indicazioni su quali sono gli ingressi che “contano”!
- Quindi reti neurali ed analisi statistica ci permettono di dare prioritari alle mutazioni più “interessanti”

I nuovi occhi!!!

- Infine:
- Le mutazioni non sono equiprobabili ed alcune non si osservano:

mortali per il virus ?!

Lo studio delle regioni conservate aprono le porte a vaccini e terapie farmacologiche a lungo termine!

Le nostre carte:

- Il gruppo ha il controllo completo di ogni fase della “presa dati” dal prelievo del campione all’archiviazione del genoma e dei dati clinici.

Il campione:

- Il gruppo e' attivo in collaborazioni internazionali ed ha pazienti in molti paesi fra cui **Albania, Romania, Libia, Costa D'Avorio, Burkina Faso e Mozambico** che permette di analizzare anche ceppi non-B, africani.

Le competenze:

- Cliniche
- Biomediche:
 - Virologiche, biochimiche, immunologiche
- Matematiche
- Fisiche
- Informatiche
- Chimico-farmaceutiche

La squadra:

- Medicina/biologia: %FTE
- **C. F. Perno, Virologo, UniToV; P.O. 100%**
- **S. Aquaro, UniToV; Ricercatore 100%**
- **F. Ceccherini Sil.. , UniToV; Ass. Ric. 100%**
- **V. Svicher, UniToV; Dottoranda 100%**
- **M. Santoro, UniToV; Dottoranda 100%**
- **A. Bertoli, UniToV; Borsista 100%**
- **R. D'Arrigo, UniToV; Borsista 100%**

...la squadra...

Fisica:

- **V. Chiarella, Fisico, INFN-LNF; 30%**
- **+(da ottobre) 1 neo-laureato in mat./fis. 100%**
- **(+ 1 PhD !?) 100%**
- **N. Rosato, P.O, Fisico, UniToV, Med.Sper. ; .. 50%**
- **Prof. A. Palleschi, Dott. G. Bocchinfuso, Dott. L. Stella,modellistica biomolecolare..... 90%**

Matematica:

- **C. Rossi, A. Nardi, L. Triolo + X, UniToV, Matematica; 60-150%**

...la squadra...

Farmacia:

modellistica:

- **S. Alcaro, P.A. UniCZ, Farmacia; 40%**
- **F. Ortuso, PhD. UniCZ, Farmacia; 40%**
- **A. Artese, neo-laureata, UniCZ, Farmacia; .. 100%**

sintesi:

- **A. Procopio, P.A. Chim. Org., UniCZ, Farmacia; .. 20%**
- **A. Gallelli, PhD. in Sc. Farm., // // 20%**

...la squadra.

- **N.B.: il gruppo e' in formazione. Altre persone hanno manifestato interesse a partecipare e fra questi, bio-ingegneri ed esperti in luce di sincrotrone. Si stanno valutando i vantaggi che lo studio potrebbe avere dall'uso della luce di sincrotrone dei Laboratori Nazionali di Frascati.**

L'apporto INFN

- Analisi dati multiparametrica;
- Reti neurali;
- gestione di grandi moli di eventi complessi;
- GRID (rete computers);
- Coordinamento di grosse collaborazioni pluricentriche e multidisciplinari;
- Tecnologie speciali e avanzate (es. Luce sincrotrone).

...l'apporto INFN

- ...ed anche ...

Nuovi Occhi

cioe' un punto di vista
diverso da quello
medico-biologico.

Aids-genoma:
Mutazioni
Interazioni
Conservazioni

- **Scopo: studiare le mutazioni farmaco indotte del genoma HIV, le loro interazioni coi farmaci e caratterizzare le regioni conservate, al fine di realizzare farmaci mirati e nuove terapie di cura.**

Autori:

V. Chiarella, Fisico, INFN-LNF; +X

C. F. Perno, Virologo, UniToV; +X

F. Ceccherini-Silb. Virologo, UniToV; +X

N. Rosato, P.O Biochim, UniToV, Med.Sper. ;+X

S. Alcaro, F. Ortuso, UniCZ, Farmacia; +X

N.B.: il gruppo e' in formazione. Con buone probabilita' si aggiungeranno matematici e bioingegneri. Si stanno esaminando i vantaggi che lo studio potrebbe avere dall'uso della luce di sincrotrone dei LNF

Proposta a
primavera 2004

Durata: 3 anni