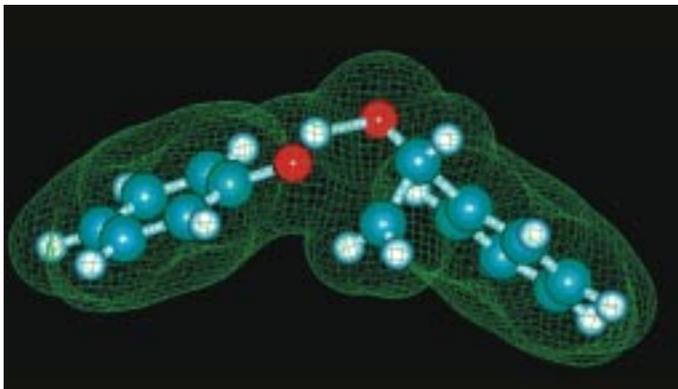


In questo appuntamento termineremo di trattare due iniziative recentemente apparse all'orizzonte scientifico ed aventi a che fare con la sintesi e lo screening di diversità chimica per applicazioni farmaceutiche. Nel primo appuntamento, pubblicato sul numero di ottobre, avevamo parlato della "New Pathways to Discovery" (<http://nih-roadmap.nih.gov/newpathways/>), lanciata nel 2003 dall'National Institute of Health; oggi vorrei descrivervi sommariamente il Broad Institute of MIT and Harvard, più comunemente conosciuto come BI. Molti in passato avranno udito parlare di due istituti di eccellenza nel campo della genomica e della "chemical genetics". Il primo, chiamato Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research (WICGR), fu fondato dal MIT nel 1990 e divenne rapidamente leader nel ricondurre le malattie più svariate, e la loro eziologia, a cause genetiche per meglio comprendere la possibilità di fornire ai pazienti cure mirate, efficaci e sicure. Il secondo, chiamato Institute of Chemistry and Cell Biology (ICCB), fu fondato nel 1998 dalla Harvard Medical School e ben presto è divenuto il punto di riferimento mondiale per studi di chimica genetica atti, fra le altre cose, ad identificare e valicare nuovi target biologici per malattie diffuse nel mondo. Entrambe le iniziative, anche per merito dei due Managing Directors



(Eric Lander a WICGR, Stuart Schreiber a ICCB, i cui curricula dovrebbero essere a tutti ben noti...), si sono distinte pure nell'aggregazione di gruppi accademici negli Stati Uniti e nel mondo, e nella creazione di risorse condivise e condivisibili su base internazionale. I due istituti, come pure Harvard ed MIT, spesso hanno discusso di iniziative comuni, e un'ovvia conclusione poteva essere quella di aggregare due colossi della chimica genetica, o biologica, e della genomica classica. L'entrata in scena di un terzo partner tipicamente americano, e cioè il magnate filantropo nelle persone di Eli e Edythe Broad che hanno donato il "piccolo obolo" di 100 milioni di dollari (!!!) all'inizio delle operazioni, ha permesso di creare quest'aggregazione inglobante sia WICGR che ICCB, che per l'appunto dal tardo 2003 (ed, operativamente, dal 2004) si chiama Broad Institute of MIT and Harvard, o BI (<http://www.broad.mit.edu/>). Il suo successo è anche comprovato dalla seconda donazione di 100 M\$ da parte dei Broad nel novembre 2005, a riconoscimento dei traguardi già raggiunti.

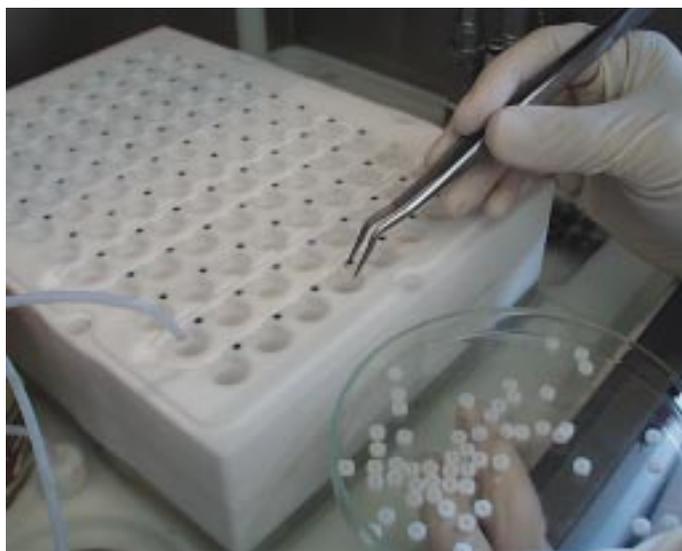
Come al solito, già citare quanto espresso da BI sul proprio sito

web permette di capirne in dettaglio scopi e ambizioni: "Con la conoscenza accurata del genoma umano oggi disponibile, gli scienziati ed i ricercatori possono oggi sistematicamente elucidare le basi molecolari di ogni malattia". Questo, in sostanza, è ciò che BI si propone di fare: se vi sembra ambizioso, leggete oltre!

Il BI è organizzato come una matrice, con da una parte le cinque piattaforme scientifiche utilizzabili per gli scopi di cui sopra (Genome Sequencing, Genetic Analysis, Chemical Biology, Proteomics e RNAi), e dall'altra gli otto programmi scientifici (Cancer, Genome Biology and Cell Circuits, Metabolic Diseases, Psychiatric Diseases, Medical and Population Genetics, Infectious Diseases, Chemical Biology e Computational Biology and Bioinformatics). Due cose mi sembrano rimarchevoli: la prima è che c'è tutto, ma proprio tutto (e se accederete alle pagine del sito web relativo a piattaforme e progetti ve ne renderete meglio conto) per realizzare l'ambizioso obiettivo del BI, ivi inclusi fondi statali e filantropici; la seconda, importante per questa rubrica, è che la Chemical Biology, e cioè l'uso della diversità chimica, in forma di librerie combinatoriali o di molecole usate come "tools" per elucidare e validare target molecolari e cammini metabolici legati a stati patologici, è un cardine nel BI sia come piattaforma scientifica (strumentazione e metodiche per la sintesi di librerie di diversità a potenziale attività farmacologia; strumentazione e metodiche per la messa a punto di saggi automatizzati di screening biologico/HTS; gestione di librerie e collezioni di composti, sia "tangibile"/reagentari automatizzati, che "virtuale"/database interattivi) che come progetto scientifico (messa a punto di nuovi cammini di reazione miranti a prodotti, o a librerie combinatoriali complesse/natural products-like; disegno razionale di composti e librerie miranti ad inibire un target, o una famiglia di target biologici).

Entrando nel dettaglio della Chemical Biology Platform, essa si basa su tecnologie chimiche (sintesi su fase solida di librerie di diversità simili a prodotti naturali usando resine, micropiastre/microarrays e sistemi di codifica chimica; uso di automazione chimica per la sintesi e l'analisi di librerie), biologiche (campagne di screening automatizzate sui più vari target biologici, usando le più varie tecniche di rivelazione, quali fluorescenza, radioattività, e così via) ed informatiche (sistemi di gestione per la movimentazione delle collezioni, e per l'archiviazione dei dati biologici corrispondenti ad ogni composto).

Il Chemical Biology Program, invece, si occupa di raggiungere specifici obiettivi. Fra essi, l'identificazione di nuove molecole interagenti con vie biosintetiche poco elucidate, allo scopo di fornire utili strumenti al biologo ed al biochimico e di partecipare al "Forma Project" (<http://www.broad.mit.edu/chembio/index.html>) atto ad identificare il ruolo e il meccanismo d'azione delle più svariate molecole; la messa a punto di nuove "Diversity-Oriented Synthesis" (DOS) pathways, con le quali accedere a sottogruppi di diversità ad alta affinità per target biologici; la creazione di strumenti bio-informatici utili alla comunità scientifica, per mettere a disposizione le informazioni ottenute dal BI negli scorsi 18 mesi. Quest'ultima risorsa, chiamata ChemBank (<http://chembank.broad.harvard.edu/>), è a disposizione



gratuitamente di tutti quelli che la vogliono consultare.
Per i più interessati, oltre a suggerire la consultazione del sito web BI sopra citato, suggerisco di accedere in particolare alle pagine

che trattano del Chemical Biology Program (<http://www.broad.mit.edu/chembio/program/index.html>), della corrispondente Platform (<http://www.broad.mit.edu/chembio/platform/index.html>), e a quelle da esse dipendenti. Si può anche accedere ad alcuni commenti riportati recentemente su *Nature Reviews Drug Discovery* (2004, **3**, 730). Forse più interessante ancora è consultare (http://www.broad.mit.edu/cgi-bin/news/display_news.cgi?id=140) la descrizione particolareggiata di un esempio di successo, coinvolgente la scoperta di una molecola inibente l'istone deacetilasi 6 (HDAC-6), e battezzata dal BI tubacina, per cui sono in corso test *in vivo* nel campo dell'oncologia.

Che dire, per chiudere? Sia l'iniziativa dell'NIH che quella di Harvard/MIT sono impressionanti per scopo, per mezzi a disposizione e per competenze dei partecipanti; la reazione del povero ricercatore italiano può essere di meraviglia e/o di disincanto, a vostra scelta. La mia personale è stata quella di cercare di aderire per vie ufficiali ad entrambe le iniziative, visto che sono aperte a ricercatori di buona volontà di ogni parte del mondo; spero che anche altri in Italia trovino la prospettiva interessante nell'attesa che, magari, anche a livello quantomeno europeo si possa iniziare qualcosa di simile.