



Istituto Italiano di Tecnologia

Daniele Piomelli
*Direttore Unità di Scoperta
Nuovi Farmaci
(Drug Discovery
and Development, D3)
Istituto Italiano di Tecnologia
Genova
Professore di Farmacologia
e Chimica Biologica
University of California
Irvine (USA)
piomelli@uci.edu*

A CACCIA DI MEDICINE: SCOPERTA DI NUOVI FARMACI ALL'IIT

La missione scientifica dell'unità Drug Discovery and Development dell'Istituto Italiano di Tecnologia è di scoprire farmaci innovatori - il cui meccanismo d'azione cioè non sia stato ancora verificato nell'uomo - attraverso la ricerca di base ad alto livello e la collaborazione con il mondo dell'impresa.

L' Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) è una Fondazione creata dall'azione congiunta di due Ministeri della Repubblica - Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca e Ministero dell'Economia e Finanze - allo scopo di promuovere la ricerca scientifica di eccellenza in Italia. Il primo intento dell'IIT è quello di divenire un centro di ricerca a livello internazionale, capace di attrarre da tutto il mondo ricercatori e studenti di talento. Ma l'IIT unisce a questa vocazione per la scienza di base e l'alta formazione tecnologica, l'intento di promuovere lo sviluppo economico dell'Italia attraverso l'apertura verso il mondo dell'impresa. Questa scelta parte dal superamento del vecchio pregiudizio - obsoleto, ma duro a morire - della separazione

tra ricerca 'pura' e 'applicata' e fa propria la celebre affermazione di Albert Einstein che "non esistono scienze applicate, ma solo applicazioni della scienza".

La conseguenza diretta dell'impegno dell'IIT - e la misura del suo successo reale - sarà l'accumulo di ricchezza non solo intellettuale, attraverso la pubblicazione di nuove scoperte e la formazione di giovani ricercatori, ma anche economica e sociale, attraverso la creazione di imprese ad alto contenuto tecnologico ed il rafforzamento di quei processi innovativi che sono indispensabili al successo del sistema-Paese. Il programma dell'IIT privilegerà perciò aree di ricerca scientifica in grado di favorire la realizzazione del progresso scientifico, tecnologico ed economico dell'Italia. Quattro aree

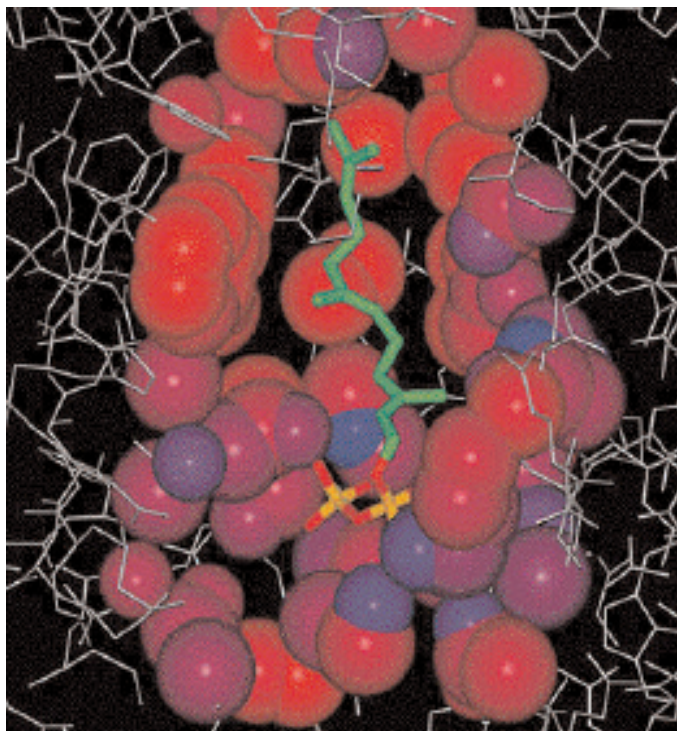
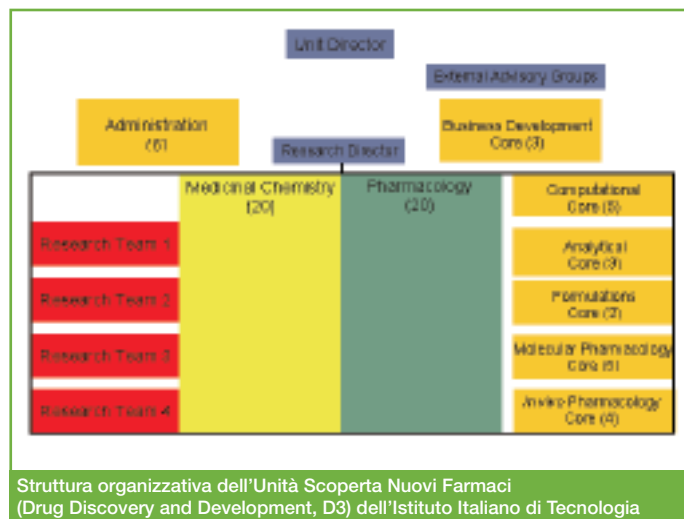
che corrispondono in misura particolare a questo criterio sono state selezionate per creare altrettante piattaforme di ricerca all'interno dell'IIT: neuroscienza, robotica, bionanotecnologia e farmaceutica. È di quest'ultima e del suo ruolo nel panorama della ricerca e dell'industria italiana del farmaco, che mi occupo in questa nota.

Scoprire nuove medicine

L'unità di Scoperta Nuovi Farmaci (Drug Discovery and Development, D3) sarà situata nei laboratori centrali dell'IIT, a pochi chilometri da Genova e dalla costiera Ligure. A pieno regime, essa sarà costituita da un staff di settanta tra ricercatori, tecnici e studenti e coprirà uno spazio attrezzato di circa 2.000 metri quadrati. Avrà a disposizione strumentazione analitica, informatica e biomolecolare d'avanguardia ed uno stabulario specialmente concepito per la sperimentazione farmaceutica e la transgenesi (creazione di topi geneticamente modificati). L'unità potrà inoltre usufruire di una serie di attrezzature e servizi di sostegno che includeranno microscopia confocale ed elettronica, spettroscopia di risonanza magnetica e nucleare, e nanofabbricazione. L'attività di ricerca sarà facilitata da un consiglio di consulenti scientifici ed integrata da un ufficio di sviluppo, che pianificherà gli interventi di *fund-raising*. La missione scientifica del D3 sarà di scoprire farmaci innovatori attraverso la creazione di forme di partenariato con aziende private e *venture capital*. Questa visione programmatica si basa su tre principi che, sarà opportuno discutere individualmente.

Pubblico e privato

La prima idea-guida del D3 è che si possano scoprire medicine al di fuori della grande industria farmaceutica - un punto di vista contestato da chi è convinto che solo quest'ultima possiede le risorse finanziarie ed il *know-how* necessari allo sviluppo di nuove terapie.



Ma, anche se *'big pharma'* è indubbiamente ricca di mezzi, sia finanziari che umani, un esame attento dimostra che essa non detiene il monopolio della scoperta farmaceutica. In una delle analisi più comprensive nel settore, Maxwell e Erhardt hanno ripercorso la storia di 32 farmaci in quattro aree terapeutiche diverse - cardiovascolare, polmonare, gastrointestinale e renale - concludendo che quasi la metà dei farmaci analizzati (il 47%) sono nati fuori da un contesto industriale [1]. Un altro dato significativo è rappresentato dallo scollamento tra l'investimento in ricerca e sviluppo (R&D), che è in crescita continua dal 1970, e la produttività del settore farmaceutico - cioè il flusso di nuove molecole verso la clinica - che è invece in sensibile decremento [2].

Dati di questo genere sono tutt'altro che fuori della norma ed hanno portato l'eminente farmacologo Pedro Cuatrecasas a lanciare un segnale d'allarme per il futuro della ricerca farmaceutica in un editoriale dal titolo privo di ambiguità: *"Drug discovery in jeopardy"* [3]. È importante notare che, concludendo il suo articolo, Cuatrecasas ha proposto un ruolo più ampio per istituzioni a scopo non lucrativo quali le università ed i laboratori pubblici, perché essi "hanno il clima adatto ad una scienza creativa ed innovatrice" che è necessario alla scoperta di nuovi farmaci. La missione scientifica dal D3 parte da un simile presupposto - dall'idea cioè che il mondo della ricerca pubblica possa contribuire alla creazione di nuove terapie facendo leva su conoscenze e creatività, piuttosto che sulla disponibilità di risorse finanziarie illimitate.

Innovazione ad alto rischio

La seconda caratteristica del D3 è la scelta di focalizzare le proprie attività scientifiche sulla scoperta di farmaci innovatori - cioè di molecole il cui meccanismo d'azione terapeutica non sia stato ancora verificato nell'uomo. Siccome, come si sa, queste presentano un alto rischio di insuccesso, tale posizione sembra contrapporsi all'apertura programmatica del D3 verso il mondo dell'impresa, che tende invece a preferire *low-hanging fruits* a rischio relativamente basso. Ma la contraddizione è solo apparente. A causa dell'enfasi posta su originalità e creatività individuale, il D3 si presta meglio a campagne di scoperta a medio e lungo termine che a progetti di tipo *line extension* (che hanno per obiettivo il miglioramento di una classe di farmaci già esistenti) o *me-too* (tesi a creare una molecola brevettabile a partire da un farmaco già noto). In questo senso, la missione del D3 non contrasta con i bisogni dell'industria farmaceutica e del *venture capital*, bensì è complementare, aprendo la porta a forme originali di partenariato su programmi a più alto rischio. Va detto, inoltre, che la preferenza del D3 per progetti innovatori è nell'interesse generale del pubblico, il cui bisogno di farmaci sicuri ed efficaci non può essere soddisfatto solo da prodotti a basso rischio commerciale.

Collaborazione con l'impresa

La terza idea-guida del D3 è il ruolo essenziale da esso assegnato al partenariato con l'impresa. A prima vista, sembra che tutti (o quasi) siano d'accordo nell'auspicare la crescita di rapporti tra industria farmaceutica ed accademia. Ma di quali rapporti si parla? Per rispondere a questa domanda, bisogna capire come i due partner, pubblico e privato, vedono l'un l'altro. In un momento in cui i fondi

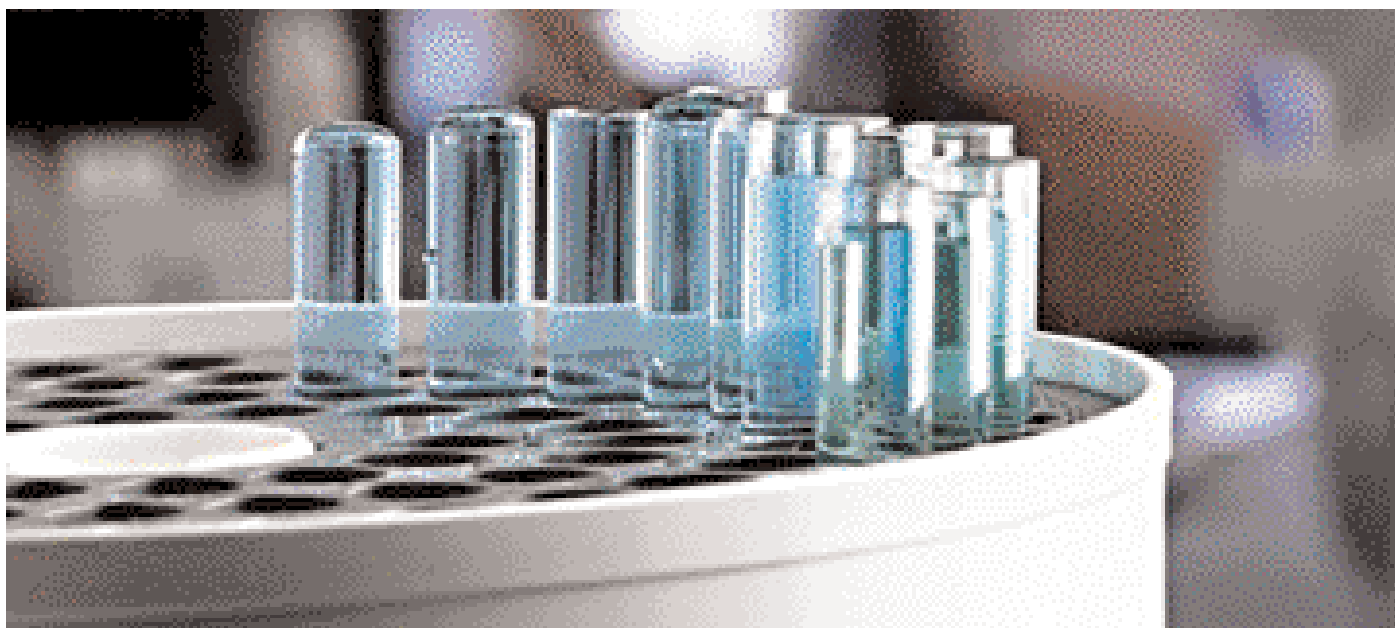
per la ricerca universitaria sono estremamente limitati, un partner accademico tende ad avere un atteggiamento 'mercenario' verso l'industria, che considera una fonte di finanziamenti più che un vero collaboratore scientifico. D'altra parte, in una situazione in cui la creatività nell'impresa farmaceutica è in secca, un partner industriale tende a vedere nel laboratorio accademico uno strumento da utilizzare come in un qualsiasi rapporto *fee-for-service*. In entrambi i casi, la relazione instaurata, di natura puramente meccanica, causa paradossalmente che le distanze tra i due partner aumentino invece di attenuarsi. Il modello preferito dal D3 è diverso: esso prevede infatti una collaborazione stretta su progetti specifici di interesse comune, ed una condivisione di idee e contenuti che contribuiscono all'avanzamento del progetto. Naturalmente, dato il suo scopo non lucrativo, il D3 entrerà in queste relazioni con l'obiettivo principale non di raccogliere profitto, bensì di promuovere lo sviluppo tecnologico ed economico del Paese.

Sistema nervoso e infiammazione

Avendo chiarito alcuni concetti che sono alla base dell'attività scientifica del D3, è opportuno domandarsi su quali discipline e settori specifici si concentrerà tale attività. Nel mondo dell'industria farmaceutica, questa scelta viene in genere effettuata sulla base di proiezioni di mercato. Queste considerazioni giocano un ruolo importante anche nelle scelte del D3, perché la richiesta di farmaci in una certa categoria terapeutica - analgesici, antipsicotici, ecc. - può consentire un più facile sbocco d'impresa al lavoro scientifico dell'unità. Il D3 affronta però questo problema da un punto di vista diverso da quello dell'industria, guardando cioè più ai reali bisogni medici del pubblico che alla necessità di realizzare un ritorno commerciale immediato. Per questo motivo, i ricercatori del D3 godranno della libertà di affrontare temi di ricerca importanti per la salute degli italiani, pur restando ancorati all'obiettivo di creare nuove medicine. Un altro fattore nella scelta delle aree terapeutiche di riferimento, è legato alla possibilità che esse offrano al D3 di interagire in maniera sinergica con le altre tre piattaforme rappresentate all'interno dell'IIT - neuroscienza, nanobiotechologia e robotica.

Sulla base dei due criteri descritti sopra - rilevanza terapeutica e sinergia interna - il D3 ha identificato nelle malattie del sistema nervoso centrale e periferico (per esempio, depressione, schizofrenia e dolore neuropatico) e nei disordini di natura infiammatoria (per esempio, artrite, asma e malattia di Crohn) i due settori su cui focalizzare inizialmente la propria attività scientifica. Il significato medico di queste aree terapeutiche è indubbio, perché i farmaci ora in uso non corrispondono al bisogno di efficacia e tollerabilità espresso dai pazienti. L'importanza commerciale di tali settori è altrettanto chiara. Basti ricordare che nel solo 2004 le malattie del sistema





nervoso centrale sono costate ai cittadini europei più di 135 miliardi di euro (*Innovative Medicine Initiative* 2005), mentre si prevede che la prevalenza di malattie a carattere infiammatorio subirà un sensibile aumento nel prossimo ventennio - negli Stati Uniti, per esempio, i pazienti affetti da artrite aumenteranno da 46 a 67 milioni entro il 2030 [4]. Infine, la scelta di aree compiuta dal D3 corrisponde anche alla sua intenzione di massimizzare la propria collaborazione con altre unità dell'IIT, in particolare con l'unità di neuroscienze, che prevede di lanciare una serie di progetti di ricerca sulle malattie neurodegenerative, e l'unità di nanobiotechnology, che ha nella creazione di strumenti per *intelligent drug delivery* uno dei suoi punti di forza.

Come funzionerà il D3?

Nell'ambito delle aree terapeutiche identificate sopra, la scelta di specifici progetti di lavoro cadrà principalmente sulle équipes di ricerca, che rappresenteranno il cuore dell'attività del D3. Ciascuna di esse sarà costituita da 10-12 ricercatori (chimici e farmacologi) ed opererà autonomamente, in coordinazione sia con l'insieme dell'unità che con il partner industriale coinvolto nel progetto. Ogni équipe sarà inoltre assistita nelle sue decisioni da uno snello *focus group* di scienziati ed imprenditori esperti nel settore, e da una serie di centri di supporto tecnico interno che includeranno chemioinformatica, analisi chimica, formulazioni, biologia molecolare e

cellulare, e farmacologia *in vivo*. La struttura organizzativa del D3 implica che esso intende privilegiare un approccio orientato verso la *knowledge-based drug discovery* piuttosto che lo *high-throughput screening* (HTS) di librerie chimiche. Quest'orientamento non deve essere letto però come una chiusura verso la realtà dei processi di automazione; infatti uno dei progetti del D3 è lo sviluppo, in collaborazione con l'unità di robotica dell'IIT, di robot intelligenti in grado di facilitare il processo di scoperta dei farmaci.

Italia e Florida

Le idee-guida alla base della missione scientifica del D3 non sono per ora, come abbiamo visto, condivise da tutto il mondo accademico ed industriale. Eppure esse s'inquadrano bene nell'attuale tendenza a sviluppare forme di medicina translazionale che siano in grado di accelerare lo sviluppo di nuove terapie. Con poche eccezioni, tale tendenza ha prodotto finora più dichiarazioni di intenti che fatti reali. Una di queste eccezioni è il Centro di Ricerca Translazionale (CRT) fondato di recente allo Scripps Research Institute in Florida (<http://www.scripps.edu/florida/tri/>), il cui scopo è di fungere da ponte tra scoperte di base e terapie. La creazione del D3 all'interno dell'IIT, contemporanea a quella del CRT, è un segnale che il nostro Paese si è deciso a porsi all'avanguardia in uno dei settori più importanti della medicina translazionale, quello della scoperta di nuove molecole terapeutiche.

Bibliografia

[1] R.A. Maxwell, S.B. Eckhardt, *Drug Discovery: A Casebook and Analysis*, Humana, New Jersey, 1990.

[2] B. Booth, R. Zimmel, *Nature Rev. Drug Discovery*, 2004, **3**, 451.

[3] P. Cuatrecasas, *J. Clin. Invest.*, 2006, **116**, 2837.

[4] J.M. Hootman, C.G. Helmick, *Arthritis Rheum.*, 2006, **54**, 226.