



a cura dell'Istituto  
Italiano di Tecnologia (IIT)

## A CACCIA DI MEDICINE RICERCA DI NUOVI FARMACI ALL'IIT

*La missione scientifica dell'unità Drug Discovery and Development dell'Istituto Italiano di Tecnologia è di scoprire farmaci innovativi - 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 istituita congiuntamente dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e dal Ministero dell'Economia e Finanze, con l'obiettivo di promuovere la ricerca scientifica di eccellenza e l'alta formazione tecnologica in Italia. Accanto a questa vocazione, l'IIT si propone anche di promuovere lo sviluppo economico del Paese, rafforzandone la competitività nei settori tecnologici avanzati mediante l'applicazione e lo sfruttamento dei risultati della ricerca in ambito industriale.

L'IIT si articola in una sede centrale, il Central Research Lab di Genova, ed un network di laboratori ospitati presso diverse università e pre-

stigiosi istituti di ricerca italiani. In questi laboratori lavorano attualmente più di 600 tra ricercatori e studenti provenienti da 38 Paesi. Tra questi, molti sono gli italiani rientrati dopo diversi anni di permanenza all'estero.

Le aree di ricerca attive si raggruppano in sette piattaforme tecnologiche tra le quali figurano la robotica, i materiali "intelligenti", le tecnologie computazionali e le neuroscienze. A queste si è recentemente aggiunta l'unità di ricerca e sviluppo farmaci, Drug Discovery and Development (D3), inaugurata lo scorso 9 aprile presso la sede di Genova con il convegno PhamaFuture 2010. L'unità D3 è diretta da Daniele Piomelli, professore di farmacologia e chimica biologica all'U-



Daniele Piomelli

niversità della California ad Irvine. A lui abbiamo chiesto di descriverci l'unità D3.

*Professor Piomelli, come è nata l'idea dell'unità di Drug Discovery and Development?*

Le idee chiave che hanno ispirato la nascita del D3, e che ne guidano l'attività, sono essenzialmente tre. La prima consiste nella considera-

zione che è sempre più importante orientare la ricerca verso farmaci veramente innovativi, che offrano nuove possibilità di trattamento per alcune patologie la cui incidenza è in rapida crescita nelle società occidentali. La seconda idea è rappresentata dalla convinzione che sia possibile scoprire nuovi farmaci al di fuori della grande industria farmaceutica. Per fare questo, e qui veniamo alla terza idea chiave, è però necessaria una più stretta cooperazione tra la ricerca in ambito pubblico, come quella del D3, e quella nel privato.

*Esaminiamo in maggiore dettaglio ciascuna di queste idee. Partiamo dalla prima: l'importanza di orientare la ricerca verso farmaci innovativi.* La necessità di disporre di farmaci innovativi è oggi sempre più urgente, soprattutto per il trattamento delle malattie croniche, quali il dolore neuropatico, le patologie infiammatorie e le malattie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer, la cui incidenza è in costante aumento a seguito dell'invecchiamento della popolazione. La ricerca in ambito industriale è spesso orientata verso progetti a basso rischio, che mirano ad identificare farmaci *me-too* o *line-extension*, vale a dire molecole con profilo simile o leggermente migliore di quelle già presenti sul mercato. Le linee di ricerca che hanno la potenzialità di portare a farmaci che agiscano con meccanismi d'azione nuovi sono poco perseguite a causa degli alti rischi di insuccesso. Il D3, essendo una realtà non orientata al profitto, focalizza la sua ricerca su progetti ad alto rischio ma con la potenzialità di condurre all'identificazione di farmaci innovativi, molecole il cui meccanismo d'azione terapeutica non è stato ancora stato sperimentato nell'uomo.

*La seconda idea alla base del D3 è la convinzione che sia possibile scoprire nuovi farmaci al di fuori della grande industria farmaceutica.* La grande industria farmaceutica possiede indubbiamente il know-how e le risorse, sia finanziarie che umane, necessarie allo sviluppo di nuove terapie. Tuttavia, un esame attento dimostra che essa non

detiene il monopolio della scoperta farmaceutica. Studi condotti da diversi autori hanno evidenziato che circa la metà dei farmaci innovativi presenti sul mercato statunitense sono stati scoperti al di fuori di un contesto industriale. Questo testimonia l'importanza di un ambiente di ricerca in cui la creatività scientifica si possa esprimere al meglio, come avviene in ambito accademico. Nel D3, la creatività propria del mondo accademico viene coniugata con la cultura orientata al risultato, tipica del mondo della ricerca industriale. Mediante il reclutamento di ricercatori di grande esperienza provenienti sia dall'accademia sia dall'industria si è creato un ambiente particolarmente favorevole alla scoperta di nuovi farmaci.

*La cooperazione tra la ricerca in ambito pubblico e quella nel privato è la terza idea guida del D3. Che tipo di cooperazione instaurerà il D3 con le imprese?*

La cooperazione che il D3 intende instaurare con l'industria si sviluppa su due linee principali. La prima consiste in una "discovery partnership", in cui il D3 ed il partner collaborano durante le prime fasi del processo di drug discovery, ad esempio per la validazione di un nuovo target oppure per l'identificazione di un lead. In questo tipo di collaborazione, il D3 ed il partner condividono i rischi ed i risultati, con l'obiettivo di creare un portfolio di brevetti e know-how che il partner può licenziare in esclusiva per la commercializzazione dei prodotti che avranno origine dalla ricerca.

La seconda linea di cooperazione possiamo definirla come "development partnership". In questo tipo di collaborazione, il D3 licenzierà un candidato per gli studi clinici ad un partner che sia interessato al suo sviluppo commerciale.

Naturalmente, poichè il D3 non ha finalità di lucro, esso entrerà in queste relazioni non con l'obiettivo di raccogliere profitto, bensì di favorire la transizione verso gli studi clinici delle molecole frutto della sua ricerca.

*Abbiamo esaminato le idee alla base del D3. Ad oggi, quali sono i progetti e come si sviluppa la ricerca nel D3?*

La ricerca del D3 è focalizzata su tre aree principali: il dolore neuropatico





tico, l'infiammazione e la malattia di Alzheimer. Complessivamente, abbiamo diversi progetti a differenti stadi del processo di drug discovery. Si va da progetti esplorativi per l'infiammazione, quale i modulatori dell'espressione del gene HO-1 (Heme Oxygenase-1), a progetti nella fase di Hit Identification, come gli inibitori enzimatici multi-target per il trattamento dell'Alzheimer, fino a progetti più avanzati, quali gli inibitori di seconda generazione dell'enzima FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) per il trattamento del dolore neuropatico e gli inibitori di NAAA (N-Acylethanolamine-hydrolysing Acid Amidase) per il trattamento topico dell'ipersensibilità cutanea indotta da radiazioni. Per portare avanti al meglio i progetti, ci siamo dotati di una struttura organizzativa a matrice in cui ciascun progetto è affidato ad un team di ricercatori appartenenti alle diverse funzioni che sono attive in D3, e che sono la biofisica strutturale, la chimica analitica e bioanalitica, la chimica computazionale, la chimica medicinale e la farmacologia. In ciascun gruppo di progetto ci sono dunque tutte le competenze necessarie per arrivare all'identificazione di un candidato per gli studi preclinici necessari alla sperimentazione nell'uomo.

A regime, nei laboratori del D3 lavorerà uno staff internazionale di oltre 70 ricercatori. Con questi numeri il D3 può portare avanti diversi progetti in parallelo, massimizzando così le possibilità di identificare composti promettenti per lo sviluppo clinico.

*Dunque il D3 è in grado di coprire parecchi stadi del processo di drug discovery. Oltre alle necessarie competenze, questo richiede laboratori e strumentazione adeguata. Come si pone il D3 a questo riguardo?* Molto bene! Il D3 dispone di 2.000 m<sup>2</sup> di laboratori modernissimi, realizzati secondo i più elevati standard di sicurezza, flessibilità e sostenibilità energetica. Particolare attenzione è stata dedicata anche al design dei laboratori, che è stato finalizzato a realizzare una struttura in grado di facilitare l'interazione tra scienziati che lavorano in discipline diverse. I laboratori sono attrezzati con strumentazione d'avanguardia, tra cui anche un sistema robotizzato per lo stoccaggio ed il processamento di una collezione di circa 50.000 composti chimici che saranno utilizzati per lo screening iniziale su nuovi target. In D3 intendiamo applicare anche l'approccio Fragment-Based Drug Discovery. Per questo possiamo avvalerci di un microcalorimetro e di uno spettrometro NMR operante a 600 MHz e dotato di un nuovissimo probe per l'osservazione dei nuclei <sup>19</sup>F e <sup>1</sup>H, con disaccoppiamento del protone e del fluoro. Questo stesso probe permette anche il disaccoppiamento di <sup>13</sup>C e <sup>15</sup>N per l'acquisizione di spettri di proteine marcate con questi isotopi, e può quindi essere utilizzato per studi strutturalistici mediante NMR. A questi strumenti, si affianca una suite di quattro strumenti LC/MS per la chimica analitica e bioanalitica, e la più moderna strumentazione per la chimica farmaceutica e la farmacologia. Anche per la chimica computazionale possiamo dire di essere all'avanguardia, potendo disporre di un cluster con 500 cores e con potenza di calcolo di circa 4 Teraflops. Il D3 possiede dunque le infrastrutture e la strumentazione per poter svolgere al meglio la sua missione di scoperta di farmaci innovativi.

*Maggiori informazioni sull'Istituto Italiano di Tecnologia e sull'unità di ricerca Drug Discovery and Development sono disponibili al sito [www.iit.it](http://www.iit.it).*

