



di Roberto Corradini
Dipartimento di Chimica
Università di Parma
roberto.corradini@unipr.it

IL DRUG DISCOVERY AND THERAPY WORLD CONGRESS

La ricerca nel campo di nuove terapie, come la produzione e l'uso dei farmaci stessi si svolge ormai su un mercato globale.

Il *Drug Discovery and Therapy World Congress*, che si è svolto a Boston lo scorso giugno, è stato improntato alla dimensione globale dei problemi collegati allo sviluppo di farmaci e nuove terapie. Con un Comitato Scientifico presieduto dal Premio Nobel Ferid Murad, e un comitato organizzatore presieduto da Atta-Ur-Rahman (UNESCO Science Laureate, nonché Editor-in-chief di numerose riviste in ambito farmaceutico), il Congresso si è in gran parte svolto con l'intento di far dialogare ricercatori provenienti da varie discipline e da contesti anche molto diversi fra loro: 891 i partecipanti da 56 Paesi, il 35% proveniente dalle industrie (dati forniti dal Comitato Organizzatore). Con questo bilancio, la serie di congressi che è iniziata con questa prima edizione si colloca non in alternativa, ma in maniera complementare ai congressi europei e americani sul tema dello sviluppo di nuovi farmaci, quali gli ACS meetings e l'EFMC-ISMC (International Symposium on Medicinal Chemistry).

La collocazione a Boston, che sarà anche quella dell'edizione 2014, ha permesso a molti di fruire del clima di intensa ricerca scientifica applicata ai temi della salute presente nell'area e di numerosi interventi da componenti delle grandi scuole della città stessa. Un'attenzione

particolare è stata dedicata ai giovani, con la messa a disposizione di borse di studio per studenti che hanno partecipato al Congresso. Un cospicuo premio in denaro è stato anche dedicato alla competizione per i miglior poster.

Molti sono stati i temi trattati nelle varie sessioni, dalla chimica farmaceutica alla chimica delle sostanze naturali, alle biotecnologie e alle terapie cellulari, dalla progettazione in silico al drug delivery; anche le patologie trattate sono state molteplici e con approcci anche molto diversi, per cui risulterebbe difficile ricomprendere il tutto in poche righe. Sicuramente una certa enfasi è stata data ad argomenti di rilevanza generale per il presente e il futuro della popolazione mondiale: la persistenza di malattie endemiche in molte regioni del mondo, accanto alle sfide irrisolte (cancro e malattie cardiovascolari) molto urgenti anche nelle società del benessere e a problemi tipici di una popolazione in progressivo invecchiamento (malattie neurodegenerative) e dagli stili di vita e alimentari molto diversi da quelli del passato; una sessione è stata dedicata al problema crescente dell'obesità, in un'altra si sono affrontati i temi della nutrigenomica.

Mi limiterò alla descrizione di alcuni temi che mi sono sembrati interessanti e che ho potuto seguire di persona (essendo impegnato nella gestione di una delle sessioni del Congresso).

ATTUALITÀ

Il cervello e la malattia di Alzheimer

Di particolare rilievo è stato l'intervento del Premio Nobel Paul Greengard, che ha illustrato le recenti scoperte del suo gruppo nel campo delle basi molecolari e cellulari dei disturbi depressivi, in particolare del ruolo della proteina p11 nell'azione antidepressiva e nella risposta ai farmaci antidepressivi.

Particolare rilievo è stato dato nel Congresso anche allo sviluppo di nuovi farmaci per il sistema nervoso centrale e al problema delle malattie neurodegenerative, con sessioni dedicate a questi temi. In particolare per il morbo di Alzheimer (AD) c'è una grande attenzione per la rilevanza sociale che questo stato patologico sta assumendo nelle società avanzate: senza l'avvento di terapie efficaci si prevede che i casi di AD aumenteranno del 165% entro il 2050, con costi medici per gli Stati Uniti di 627 miliardi di dollari all'anno. Lon S. Schneider (University of Southern California) ha tracciato un bilancio delle sperimentazioni cliniche in questo settore, che vede investimenti molto consistenti da parte delle industrie farmaceutiche.

Negli ultimi 25 anni solo 5 farmaci, appartenenti a due classi (inibitori della acetilcolina esterasi e antagonisti di NMDA) sono stati approvati e alcuni grossi sforzi rivolti al targeting della maturazione e dell'aggregazione del peptide β -amiloide sono risultati vani nelle fasi cliniche 2 e 3. Come indicato dalla EU/US/CTAD Task Force per aumentare la probabilità di successo in futuri trial è consigliabile adottare sperimentazioni più estese in fase 2 o di fase 2/fase 3 combinate, richiedere una chiara evidenza dell'effetto sul target e nel sistema nervoso centrale e effetti a valle sui biomarker.

Sicuramente c'è una generale convergenza nel prevedere che una diagnosi precoce e un trattamento nelle fasi iniziali della malattia siano gli strumenti più efficaci su cui puntare.

La clearance della proteina beta amiloide potrebbe non essere sufficiente, ma andrebbe combinata con altre terapie. Infatti proprio i ruoli del peptide amiloide e della fosforilazione della proteina tau come cause prime della malattia sono stati messi in discussione negli ultimi dieci anni. Altri aspetti della malattia sono quindi stati presi in considerazione, quali lo stress ossidativo e infiammatorio, lo sbilanciamento della concentrazione di ioni metallici, il ruolo della apo-lipoproteina E. Per esempio, Jack T. Rogers della Harvard Medical School ha riportato un interessante studio di sviluppo di farmaci che hanno come bersaglio le strutture stem-loop nella regione 5'-UTR del mRNA della proteina precursore del peptide amiloide (APP), che apre nuove prospettive per diverse malattie neurodegenerative. Una delle alternative che trova maggiori riscontri sperimentali nel morbo di Alzheimer è legata alla resistenza all'insulina delle cellule del cervello.

In un'interessantissima relazione al Congresso, Konrad Talbot (Pennsylvania University) ha descritto, nella sessione "Hot Topics in medicinal chemistry" un esperimento molto delicato portato a termine lo scorso anno e gli sviluppi che da questo sono conseguiti. Utilizzando una tecnica che viene denominata stimolazione *ex vivo* è stato possibile dimostrare che cellule del cervello di persone decedute prelevate entro 5-16 ore erano funzionali dopo la morte e pote-

vano essere studiate nelle loro caratteristiche di attivazione dei meccanismi biochimici. È stato così possibile dimostrare che le cellule cerebrali dei malati di Alzheimer hanno un significativo aumento della resistenza all'insulina e al fattore IGF-1 (Insulin-like growth factor 1), che si esplica nella più bassa regolazione dei fattori lungo il pathway $IR \rightarrow IRS-1 \rightarrow PI3K$. Una conseguenza interessante di questa linea di ricerca è che si possono testare nella cura di AD farmaci già approvati per il diabete che regolano questi meccanismi, evitando così una parte consistente degli sforzi economici necessari per lo sviluppo di nuove molecole.

Nigel H. Greig, del National Institute on Aging, NIH, che è stato pioniere in questo approccio, ha riportato, nella sessione dedicata alle malattie neurodegenerative, l'azione neuroprotettiva di peptidi analoghi del glucagone (un analogo del glucagone-like peptide-1, Exendin-4), che già si erano mostrati efficaci nella cura del diabete di tipo 2. Allo stesso modo, Talbot ha riportato risultati positivi del trattamento con un altro analogo, liraglutide, su topi transgenici APP/PS1 e nelle fasi iniziali dell'AD. Entrambi i farmaci sono oggetto di trial clinici su malati di Alzheimer che sono in corso o verranno svolti negli Stati Uniti, in Danimarca e Inghilterra.

Il problema dell'obesità

Un tema tipico delle società avanzate è anche quello del progressivo aumento di peso della popolazione e un dilagare dell'obesità a livelli mai raggiunti prima. Richard L. Atkinson (Virginia Commonwealth University) nella sua plenary lecture ha fatto notare come ci sia stato un incremento "a gradino" negli ultimi decenni dell'obesità in vari Stati, non sempre correlabile a un medesimo regime alimentare: infatti si è verificato sia in Paesi dallo stile di vita tipicamente occidentale come gli Stati Uniti che in Paesi dai costumi molto diversi come quelli del Medio Oriente; inoltre lo stesso incremento si è verificato nella popolazione animale con un aumento significativo degli animali





obesi. Poiché sono stati individuati diversi virus correlati con l'obesità negli animali, mentre uno solo (adenovirus-36, Adv36) sembra avere una correlazione con l'obesità nell'uomo, la proposta suggerita da Atkinson è che l'aumento osservato corrisponda ad una diffusione di questo virus. Ovviamente l'effetto di Adv36 sarebbe quello di aumentare la probabilità di insorgenza dell'obesità, che può comunque essere contrastata da un regime alimentare e da uno stile di vita che ne riducano gli effetti. A supporto di questa tesi, Atkinson ha mostrato come gli anticorpi contro Adv36 siano maggiormente presenti nei soggetti obesi e che marker genetici dello stesso siano rintracciabili all'interno degli adipociti, anche in assenza di positività degli anticorpi. L'infezione con questo virus provoca negli animali un aumento dell'obesità (100% per le scimmie); il virus provoca un'aumento sia del numero che della massa degli adipociti stessi. Atkinson stesso ha fondato un'azienda (Obetec) per la diagnosi di Adv36 e per lo studio dei meccanismi di azione e collabora con diversi Paesi (compresa l'Italia) per la mappatura dell'infezione, soprattutto a livello dei bambini. L'effetto sembra mediato dal gene E4orf1. La proposta sarebbe quindi di individuare Adv36 come oggetto di vaccinazione e E4orf1 come potenziale target terapeutico. Anche in collegamento a questa lecture, nel Congresso si sono susseguiti diversi interventi legati al tema dell'obesità visti con approcci diversi.

Nuovi approcci terapeutici

La conferenza del Premio Nobel K. Barry Sharpless è stata un bell'esempio di come gli avanzamenti nelle metodologie di sintesi (click chemistry, reactions on water) e le strategie tipiche della chimica organica per la fabbricazione di nuove molecole siano uno strumento di grande portata per la produzione e per la scoperta di nuovi farmaci. Accanto alla produzione di farmaci (piccole molecole o biopolimeri) anche la produzione di cellule per le terapie rigenerative e

per gli studi tissutali è un argomento di portata storica nell'attuale panorama terapeutico. La conferenza di Rudolf Jaenisch (MIT) ha descritto i recenti sforzi per superare alcune limitazioni nella riprogrammazione cellulare e nella manipolazione genetica delle cellule riprogrammate. Gli avanzamenti in questo settore permetteranno anche di fare uno screening più rapido dell'efficienza dei farmaci e di personalizzare la terapia.

La possibilità di interferire con l'espressione genica influenzando i vari processi cellulari, compreso il differenziamento, è stata discussa anche nella sessione "Hot topics in Medicinal Chemistry" in interventi dedicati ad analoghi di oligonucleotidi (fra cui il mio, incentrato sugli acidi peptidici o PNA), che oggi si possono progettare e realizzare con molteplici funzioni in modo da colpire specifiche sequenze di DNA, mRNA e microRNA (miR); quest'ultimo target è di grande attualità, vista l'efficacia dimostrata dalla terapia anti-miR in alcune patologie di grande interesse, quali l'epatite C e l'ipercolesterolemia. Un target molto interessante è rappresentato dai quadruplex di DNA, che interferiscono con il DNA telomeric; una serie di binder di queste strutture, individuate con screening in silico e successivi studi NMR sono stati descritti da Sandro Cosconati (II Università di Napoli) nella sua interessante relazione.

In questa sessione si sono segnalati anche diversi interventi dedicati ai progressi della chimica bioinorganica, soprattutto nella realizzazione di nuovi e più efficaci farmaci antitumorali, in particolare ai composti di rutenio.

Infine, vorrei segnalare che ho potuto osservare una generale tendenza alla combinazione di vari effetti nei nuovi approcci terapeutici proposti al Congresso. Combinazione di diverse funzioni, quali la terapia e la diagnostica integrati negli stessi sistemi molecolari, con quello che viene chiamato oggi "teranostica"; per esempio Jae Min Jeong (Seoul National University) ha realizzato sistemi a base di nanoparticelle legate a diversi elementi peptidici e leganti per metalli per il delivery specifico di radionuclidi. Anche la combinazione di farmaci diversi per la stessa malattia è un approccio moderno che è stato decisivo nella lotta ad alcune malattie quali HIV.

È possibile affrontare questo tema in modo razionale usando strumenti informatici avanzati, come mostrato da Xianting Ding (UCLA) con uno studio di ottimizzazione dell'effetto combinato di farmaci usati in terapia di Herpes Simplex Virus 1 (HSV1) mediante "feedback system control" (FSC), in cui sono stati eliminati gli effetti negativi di alcuni componenti, mantenendo e anzi migliorando l'efficacia terapeutica di una miscela di farmaci.

Una serie di spunti interessanti che fanno ben sperare per il prosieguo della serie, con l'augurio da parte mia di migliorare alcuni aspetti, in particolare implementando la parte "sociale" del Congresso per creare più occasioni di discussione informale e cross-fertilization e per favorire un'atmosfera di condivisione di momenti comuni che dovrebbero essere nello spirito di un Congresso che ha avuto come caratteristica principale, a mio modo di vedere, una partecipazione molto varia distribuita a livello mondiale.