

FRONTIERE MALATTIE RARE

Farmaci con una marcia in più

Il mercato cambia con tecnologia e medicinali orfani

DI ROSANNA MAMELI

Danzano le molecole sullo schermo del computer al festival delle biotecnologie, come fanno nella realtà. Ma questa non è una danza qualunque, è quella che propizia la scoperta di un nuovo farmaco nei laboratori di Siena Biotech, un luogo in controtendenza perché ha richiamato cervelli in Italia, a far ricerca sulle malattie del sistema nervoso centrale, in particolare su quelle rare. Come suo principale azionista, la Fondazione Monte dei Paschi di Siena (Mps), organizzatrice della kermesse «La danza delle molecole», ha fatto delle biotecnologie innovative una scommessa sul futuro. Le innovative, rispetto alle tradizionali applicate nella ricerca sui farmaci, hanno una marcia in più, quella offerta dai progressi della biologia con la mappatura del genoma umano e della chimica con il disegno razionale al computer.

«Abbiamo voluto con questa iniziativa mostrare che cosa facciamo – dice Marco Parlangeli, presidente di Siena Biotech e direttore gene-

Recettore nicotino. Il modello è applicato nella ricerca di farmaci per la malattia di Alzheimer, uno dei campi di ricerca di Siena Biotech. Le simulazioni basate su questo modello permettono di prevedere l'interazione tra le molecole e il bersaglio terapeutico della malattia

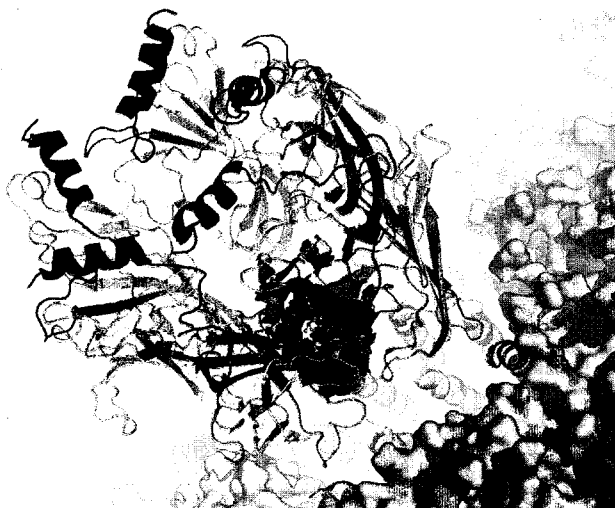
rale della Fondazione Mps – soprattutto in chiave educativa e divulgativa. Far vedere ai giovani come si fa la ricerca nei nostri laboratori, per avvicinarli a questo mondo che si propone di risolvere problemi gravi come quelli delle patologie non curate e delle malattie orfane. Orfane perché su di esse le grandi case farmaceutiche non hanno finora investito ritenendo che non abbiano un ritorno commerciale». La danza delle molecole rappresenta

il passo centrale dello sviluppo di un farmaco, dove il punto di partenza è la conoscenza della struttura 3D di quella proteina che costituisce il bersaglio farmacologico in quanto causa principale della patologia da debellare.

In una malattia il bersaglio da colpire è la proteina che ha un'attività alterata rispetto alla norma a causa di uno o più geni difettosi. Per ricondurre l'attività a livelli normali bisogna trovare quella

molecola che riesce a penetrare nel motore della proteina mutata per riportarlo alle corrette condizioni di funzionamento. La forma tridimensionale della molecola bersaglio è presente con quella di milioni di altre molecole nel database del computer. Un programma sviluppato apposta le visualizza, le scatena nella danza contro la molecola avariata e seleziona quelle che hanno una forma tale da permettere loro di incastrarsi, come nel gioco del Lego, nel punto cruciale della proteina, detto sito catalitico. Individuati i migliori incastri, il lavoro al computer (screening in silico) è finito.

Si passa quindi alla verifica sperimentale che, tramite strumenti biologici e/o chimici, consente di valutare e misurare quantitativamente l'attività della proteina in questione dopo l'incastro con la molecola che dovrebbe fungere da farmaco. Il profilo di quest'ultima può essere raffinato fino a quando non raggiunge le caratteristiche desiderate. Seguono le prove tossicologiche, prima su cellule e tessuti in laboratorio, poi su roditori, infine su volontari sani e su pazienti malati. Per la fase clinica entrano in gioco gli specialisti degli ospedali come quelli del gruppo di Antonio Federico, direttore del dipartimento di Scienze neurologiche e del comportamento dell'Università di Siena. Un gruppo di riferi-



mento in Italia e in Europa per le malattie neurologiche rare, che rappresentano oltre il 50% delle patologie rare. «Il mio gruppo – dice Federico –, costituito da una quarantina tra ricercatori e medici, è focalizzato sulle malattie caratterizzate da degenerazione del sistema nervoso o da un'alterazione del suo metabolismo per la mancanza di un gene. Per una malattia che provoca un invecchiamento precoce di tutti i sistemi, compreso quello nervoso, abbiamo individuato un farmaco che migliora la condizione clinica e che, nel caso la diagnosi sia fatta nell'infanzia, evita il conclamarsi della patologia».

Le malattie rare oggi suscitano molto interesse. In tutta Europa, Italia compresa, i governi ne incentivano la ricerca. E vi sono aziende che si concentrano su queste malattie non solo per gli incentivi, ma anche perché in questo settore non c'è forte competizione. «A volte il mercato non esiste finché non c'è il farmaco – dice Giovanni Gavigli, amministratore delegato di Siena Biotech –. Quando si scopre il farmaco, nasce il mercato, come nel caso della sclerosi multipla: ben pochi vi si dedicavano seriamente finché non si è scoperto che l'interferone dà risultati nella terapia di questa malattia. Ora il mercato c'è e vale miliardi di dollari. I grandi mercati di una volta non esisteranno forse più in futuro, perché le nuove scoperte genetiche stanno dimostrando che le malattie di grande diffusione sono in realtà la somma di tante malattie con minore incidenza, diverse l'una dall'altra».