

Maria Laura Bolognesi^a, Paolo Caliceti^b^aDipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna Alma Mater^bDipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova

marialaura.bolognesi@unibo.it, paolo.caliceti@unipd.it

CHIMICA E MEDICINA DI PRECISIONE IN ITALIA

La medicina di precisione rappresenta un nuovo entusiasmante approccio alla ricerca in ambito salute, con il potenziale di trasformare il modo in cui diagnosticiamo e curiamo le malattie. Questo approccio presenta numerose opportunità per l'avanzamento della chimica, che, a propria volta, può contribuire in modo significativo al raggiungimento dei suoi obiettivi attraverso l'integrazione di competenze e prospettive diverse.

Introduzione

Con il termine “medicina di precisione” si intende quell’insieme di strategie di diagnosi, prevenzione e trattamento terapeutico progettato sulla base della variabilità genetica e metabolica di ogni individuo. La medicina di precisione rappresenta quindi un nuovo paradigma terapeutico rispetto al più generico “one-size-fits-all”, fino ad oggi maggiormente applicato [F.S. Collins, H. Varmus, *N. Engl. J. Med.*, 2015, **372**(9), 793]. La medicina di precisione è il risultato di una complessa combinazione di ricerche e conoscenze interdisciplinari che ha coinvolto, in particolare, le scienze biomediche, chimiche e tecnologiche. I progressi delle discipline omiche hanno portato negli ultimi 25 anni alla possibilità di definire i fattori genetici individuali di predisposizione o di sviluppo di patologie. Su questa base, le discipline chimiche e tecnologiche hanno sviluppato innovativi sistemi terapeutici costituiti da farmaci squisitamente “mirati” e selettivi e sistemi di veicolazione (*drug delivery systems*) in grado di rilasciare il farmaco in modo spazialmente e temporalmente controllato.

Il cancro, la malattia che più di tutte scaturlisce in seguito a precise mutazioni genetiche, è la patologia che oggi meglio epitoma le potenzialità della medicina di precisione [G.M. Church, *ACS Cent. Sci.*, 2015, **1**, 11]. Tuttavia, stanno emergendo opportunità di terapie personalizzate per molte altre aree terapeutiche con lo sviluppo di farmaci allele-specifici (ad esempio, Ivacaftor rivolto al 5% dei pazienti con fibrosi cistica con la specifica mutazione G551D) combinati a sistemi di *controlled drug delivery*.

In un contesto di costante sviluppo, anche a livello italiano, si delineano sempre più chiaramente nuove aree di interesse per i chimici e la chimica. La medicina di precisione offre molte opportunità per il progresso della chimica, e la chimica, a propria volta, può fare molto per contribuire ai suoi obiettivi. Per questo motivo, durante il congresso SCI 2024 della Società Chimica Italiana, fortemente caratterizzato da una *mission* interdisciplinare ispirata e sostenuta dal Presidente Gianluca Farinola e da tutto il Consiglio Centrale, si è ritenuto di mettere a sistema in una visione olistica le ultime linee di ricerca chimica sulla medicina di precisione, dedicando la Sessione Parallela Health al tema “Chemistry for Precision Medicine”.

Ad aprire la sessione, una storia di successo “made in Italy” condivisa dalla dottoressa Elena Ardini di Nerviano Medical Sciences (NMS), industria nata dalle vestigia della storica azienda farmaceutica Carlo Erba, che da anni adotta approcci innovativi alla ricerca di nuovi meccanismi d’azione e bersagli molecolari per lo sviluppo di farmaci personalizzati per la cura del cancro. In particolare, l’identificazione di riarrangiamenti cromosomici ricorrenti dei geni ROS1 (ROS proto-oncogene 1) e ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) in sottogruppi di pazienti con cancro del polmone, ha portato il team della Ardini allo sviluppo di entrectinib (Fig. 1), un inibitore altamente potente e selettivo di entrambe le chinasi ROS1 e ALK, registrato per il trattamento di pazienti che presentano tali alterazioni genetiche. La dott.ssa Ardini ha ripercorso con i numerosi presenti in aula lo sviluppo

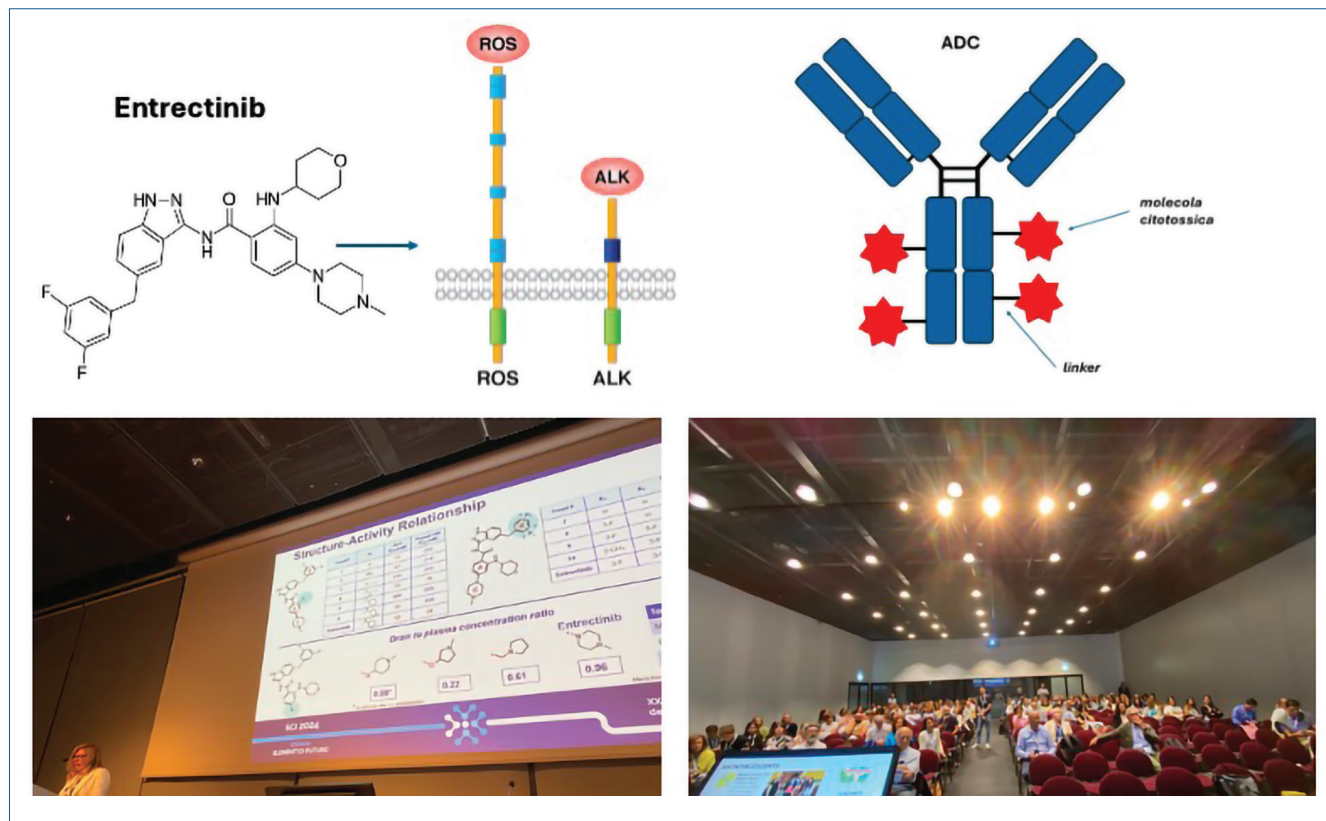


Fig. 1 - Esempi di successo clinico di farmaci per la medicina di precisione (l'inibitore delle chinasi ROS e ALK encrentinib e i coniugati farmaco-anticorpo, ADC) discussi durante la sessione Parallel Topic: Health del congresso SCI2024. La dottoressa Ardini presenta lo sviluppo di encrentinib alla platea dei numerosi chimici presenti in aula

chimico della molecola, compendiato dalla storia del successo clinico, portando un'esperienza concreta di come la chimica possa salvare la vita di molti pazienti affetti da patologie ritenute incurabili.

La sessione è poi continuata con il premio alla ricerca "Chimica organica per le scienze della vita" della Divisione di Chimica Organica, rappresentata in aula dalla professoressa Maria Valeria D'Auria, conferito alla professoressa Giorgia Oliviero dell'Università degli Studi di Napoli Federico II. Con la sua relazione, la professoressa Oliviero ha dimostrato come, oltre a essere gli elementi costitutivi della vita, gli acidi nucleici negli ultimi anni abbiano pienamente rivelato il loro potenziale in campo diagnostico e terapeutico, rappresentando non solo il bersaglio per interventi di medicina personalizzata, ma costituendo veri e propri farmaci "mirati". I chimici sono stati fondamentali nell'aprire queste nuove possibilità, attraverso la scoperta di nuove metodologie di sintesi e di caratterizzazione di brevi frammenti di acido nucleico, gli oligonucleotidi. L'incorporazione

di modifiche strutturali sullo zucchero, sulla base azotata o su entrambi ha conferito loro proprietà essenziali per applicazioni mirate in medicina e diagnostica. Rimanendo nel campo degli acidi nucleici, la professoressa Claudia Sissi dell'Università di Padova ha dimostrato come la comprensione dettagliata di una struttura secondaria non canonica del DNA o dell'RNA e dei meccanismi biologici in cui essa è coinvolta, oltre a portare ad un avanzamento delle conoscenze di base, può anche aprire nuove frontiere nella progettazione di nuovi farmaci antitumorali innovativi e di precisione. A supporto di ciò, la professoressa Sissi ha riportato le sue ultime ricerche su motivi strutturali denominati i-Motifs (iMs) che possono verificarsi nelle sequenze ricche di citosine (Fig. 2), discutendo su come queste strutture si comportano in diverse condizioni sperimentali e come cambiamenti minimi nella chimica o nella loro sequenza possano determinare proprietà diverse. Sulla stessa scia, la relazione della professoressa Jussara Amato dell'Università degli Studi di Napoli

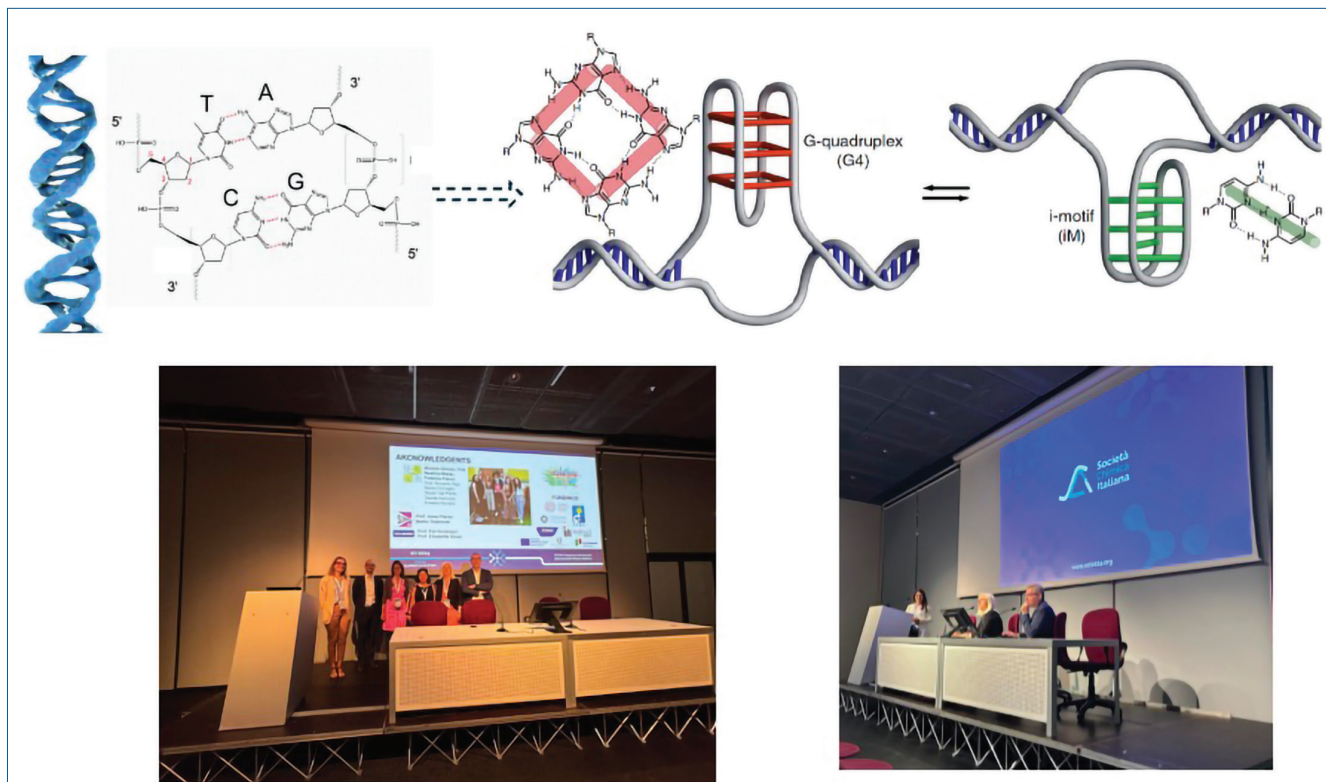


Fig. 2 - DNA e motivi strutturali non canonici (*G-quadruplex* e gli *i-motif*) come bersaglio di farmaci per la medicina di precisione e come farmaci "mirati" sono stati oggetto delle relazioni delle professoresse Oliviero, Sissi e Amato immortalate nelle foto insieme ai Chair della Sessione Maria Laura Bolognesi e Paolo Caliceti

Federico II si è incentrata su particolari strutture non canoniche di DNA o RNA, i G-quadruplex (G4) (Fig. 2), anch'essi affascinanti bersagli terapeutici per la medicina di precisione. La relazione ha affrontato il tema dello sviluppo di ligandi dotati di maggiore affinità e specificità, requisiti essenziali per realizzare a pieno il potenziale terapeutico delle piccole molecole dirette a G4.

Un'altra classe di molecole che ha contribuito al successo della medicina di precisione è stata discussa da due diverse prospettive dalla dottoressa Barbara Valsasina di NMS e Gianfranco Pasut dell'Università di Padova, in un *joint talk* dal titolo "Innovation in Precision Medicine: Antibody-Drug Conjugates". Grazie alla sinergia che si riesce ad ottenere nell'andare a legare covalentemente un farmaco citotossico con un anticorpo monoclonale tumore-specifico, i coniugati farmaco-anticorpo (ADC) (Fig. 1) hanno già dimostrato efficacia clinica contro vari tumori, con 13 ADC sul mercato e più di 100 in sperimentazione. Un ADC, mirato a uno specifico antigene tumorale, una volta legato all'antigene, forma un complesso ADC-antigene che viene internalizzato nella cellula tumorale e indirizzato ai lisosomi, dove il farmaco viene rilasciato attraverso una fase enzimatica, idrolitica o riducen-

te. Quindi, uno dei fattori che influenza la loro attività riguarda il tipo di *linker*, che va a determinare in maniera critica il meccanismo e la velocità di rilascio del farmaco o il carico dello stesso. I due relatori hanno presentato due diverse strategie chimiche per ottimizzare questa caratteristica.

Un momento toccante è stato quello della relazione del dottor Alessandro Gori dell'Istituto di Scienze e Tecnologie chimiche 'Giulio Natta' (Scitec) del CNR, che ha sostituito la dott.ssa Marina Cretich, scomparsa prematuramente nel luglio 2024, ricordata dalla platea con un minuto di silenzio. Il gruppo della dottoressa Cretich ha contribuito alla medicina di precisione interessandosi allo studio di vescicole extracellulari (VE); per primo ha sviluppato una tecnologia che ha rappresentato un cambio di paradigma nello sviluppo di sonde di affinità per queste vescicole, basata sull'utilizzo di peptidi sensibili alla curvatura delle membrane (*membrane sensing peptides* - MSP) per la cattura specifica e allo stesso tempo generale in quanto non dipendente da marcatori superficiali. Le applicazioni di questa classe di peptidi in campo diagnostico e nella produzione di VE sono state l'argomento di questa relazione. Un interessante esempio della necessità della ricerca

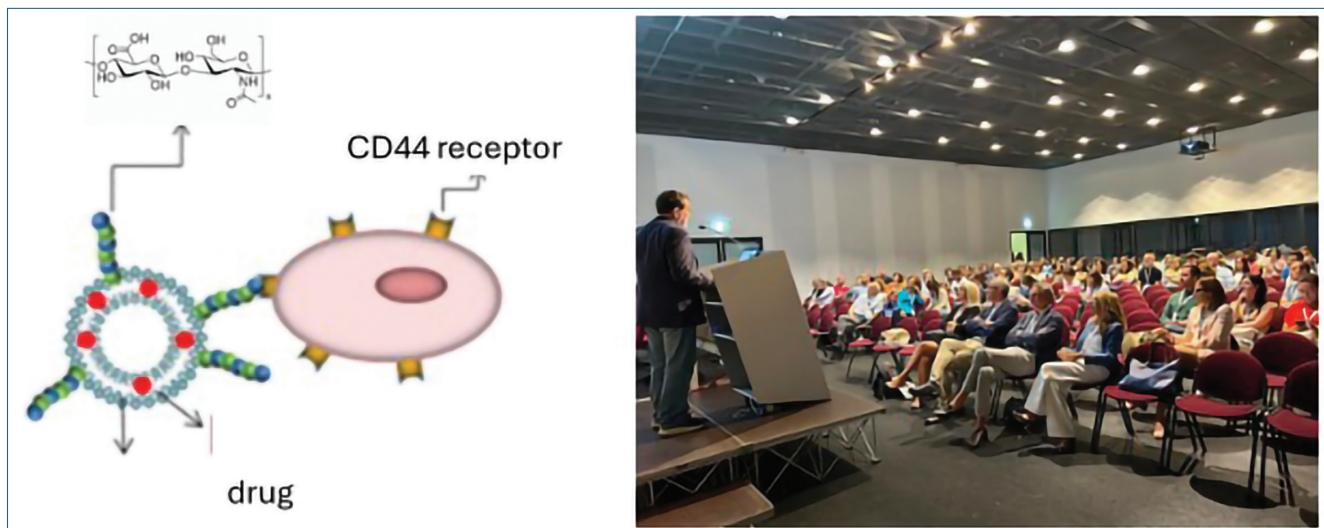


Fig. 3 - Meccanismo di targeting attivo mediato dall'acido ialuronico, biomateriale che viene riconosciuto specificamente dalle cellule tumorali che sovraesprimono il recettore CD44, oggetto della relazione del prof. Tirelli (nella foto)

multidisciplinare per lo sviluppo di sistemi terapeutici per una medicina sempre più mirata e precisa è stato presentato dai professori Francesca Mastrotto e Giovanni Marzaro dell'Università di Padova nel secondo *joint talk* della sessione. Nella loro presentazione è emerso come ambiti scientifici apparentemente simili, come la chimica farmaceutica e la tecnologia farmaceutica, siano di fatto portatori di competenze diverse ma complementari e come dal confronto di visioni diverse basate su conoscenze consolidate possa nascere un'idea di successo. Se ne trae l'insegnamento che è sempre più produttiva la collaborazione con esperti più che la tentazione di una ricerca autarchica. Nell'esempio riportato, la collaborazione dei due settori ha portato alla realizzazione di un sistema colloidale per il *targeting* di cellule che sovraesprimono il recettore CCK-2. La combinazione delle competenze di design *in silico* e sintesi di specifici *linker* e della progettazione e caratterizzazione biofarmaceutica dei sistemi colloidali di veicolazione di farmaci ha permesso di individuare e ottimizzare gli elementi rilevanti per l'ottenimento di un sistema terapeutico altamente efficiente. Un aspetto importante affrontato durante la sessione è stato l'impiego di biomateriali con specifiche caratteristiche chimico-fisiche, biofarmaceutiche e biologiche nello sviluppo di prodotti per la medicina di precisione. Tra questi uno dei più importanti è l'acido ialuronico, un polisaccaride che costituisce uno degli elementi strutturali fondamentali per i tessuti biologici ma che svolge anche un'azione biologica specifica come mediatore di attività cellulare. Il prof. Nicola Tirelli dell'Istituto Italiano di Tecnologia ha illustrato le

singolari caratteristiche dell'acido ialuronico in funzione del controione che lo rendono un biomateriale unico nel suo genere, in grado di acquisire specifiche strutture e proprietà che ne consentono un impiego per l'ottenimento di sistemi con sensibilità microambientale. Le specifiche proprietà biologiche dell'acido ialuronico sono ampiamente studiate per il targeting attivo di farmaci antitumorali al recettore CD44 (Fig. 3). La conoscenza dell'espressione e distribuzione cellulare nonché dei meccanismi di riconoscimento e internalizzazione cellulare è fondamentale per la costruzione di sistemi di *delivery* mirati. Nella sua relazione il prof. Tirelli ha riportato gli ultimi sviluppi della ricerca sui meccanismi di trasporto cellulare dell'acido ialuronico e del loro impiego nella produzione di sistemi per la veicolazione attiva dei farmaci.

La disponibilità di metodi diagnostici sensibili, accurati e selettivi costituisce un elemento chiave per la medicina di precisione. In questo contesto la professoressa Francesca Baldelli Bombelli del Politecnico di Milano ha presentato lo sviluppo e l'impiego di tecnologie diagnostiche basate su ^{19}F -MRI che, integrate con altre tecniche già consolidate (^1H -MRI, Raman e *fluorescence imaging*), consentono un'accurata localizzazione dei tessuti *target*, permettendo la progettazione di prodotti e protocolli terapeutici di precisione. PERFECTA è un esempio di un agente fluorinato con ^{19}F sviluppato per la diagnostica MRI. PERFECTA ha dimostrato un'elevata biocompatibilità e versatilità di impiego multiscala e multimodale. La tecnologia MRI può anche essere combinata con farmaci allo scopo di controllare in modo accurato e *on-time* la performance terapeutica di questi sistemi

grazie alla determinazione del loro profilo di distribuzione. Un particolare esempio di questa strategia terapeutica prevede la combinazione di un probe MRI con un sistema di *Boron Neutron Capture Therapy*, presentato dalla professoressa Simonetta Geninatti Crich dell'Università di Torino. L'uso nell'MRI dell'isotopo non radioattivo ^{157}Gd può produrre un'elevata intensità di elettroni LET Auger che migliora l'efficacia terapeutica del sistema. La combinazione di questi agenti diagnostici/terapeutici in sistemi di *delivery* colloidali può ulteriormente migliorarne l'efficacia modificandone il profilo farmacocinetico e l'*uptake* tumorale così come l'aggiunta di inibitori dell'anidrasi carbonica IX ha prodotto un miglioramento del sistema. L'impiego di questi sistemi ha prodotto risultati positivi anche nel trattamento dell'Alzheimer.

Un altro aspetto della diagnosi accurata e mirata a supporto della medicina di precisione è l'impiego di sistemi portabili in grado di fornire informazioni sia sulle specificità del paziente che quelle del prodotto terapeutico. I sistemi basati su elettrodi *screen-printed* presentati dal prof. Stefano Cinti dell'Università degli Studi di Napoli Federico II offrono un'interessante versatilità come sistemi diagnostici che impiegano acidi nucleici ed esosomi, come sistemi per la valutazione del caricamento di farmaci in sistemi colloidali di *drug delivery* e come sistemi di valutazione di efficacia di farmaci.

Lo sviluppo industriale di sistemi diagnostici impiegati nella medicina di precisione è stato presentato dal dottor Luciano Lattuada che ha illustrato le principali direzioni di Bracco Imaging, una grande azienda italiana leader in questo settore.

Oltre alle relazioni che hanno efficacemente dato uno spaccato rappresentativo dello stato dell'arte della ricerca chimica italiana nella medicina di precisione, la sessione ha voluto discutere di prospettive in un'ottica multidisciplinare fornita da esponenti delle diverse Divisioni coinvolte nell'organizzazione. Hanno infatti animato la discussione Francesca Baldelli Bombelli, Walter Cabri, Luciano Lattuada, Nicola Tirelli e Barbara Valsasina. La tavola rotonda, a dimostrazione della missione della Società Chimica Italiana che vuole guardare al futuro, ha anche visto la partecipazione di due giovani ricercatrici, la dottoressa Chiara Borsari della Divisione di Chimica Farmaceutica e la dottoressa Camilla Pozza, della Divisione di Tecnologia Farmaceutica. Provenienti sia dall'industria che dal mondo accademico e degli enti di ricerca, i relatori hanno apportato alla discussione interessi scientifici diversi ed anche prospettive intersettoriali.

Il *panel* ha confermato il ruolo centrale della chimica nel raggiungimento degli obiettivi della medicina personalizzata, soffermandosi non solo sui suoi fondamenti teorici, ma anche sulle tendenze attuali e sulle sfide future. In maniera unanime è stata ribadita l'importanza di una prospettiva interdisciplinare che la comunità chimica può e deve adottare per sviluppare prodotti innovativi per la salute, la farmaceutica, la diagnostica e i materiali ad alta tecnologia, enfatizzando la natura intrinsecamente collaborativa della ricerca sulla medicina di precisione. Il dibattito è stato particolarmente vivace anche su argomenti "fuoritema", come le possibilità di carriera e le scelte lavorative per i giovani e le giovani chimici e chimiche in questo ed altri ambiti affini.

I contributi scientifici alla sessione Health hanno evidenziato i numerosi aspetti della medicina di precisione, dall'individuazione di target farmacologici selettivi, alla valutazione dei fattori genetici che sono alla base dello sviluppo di patologie, la necessità di tecniche strumentali accurate non solo per la diagnosi ma anche per la valutazione in *real-time* del profilo *in vivo* dei medicinali e della performance terapeutica dei farmaci, e, infine, l'importanza dello sviluppo di farmaci e sistemi terapeutici sempre più selettivi e personalizzati. Ne risulta come la medicina di precisione rappresenti effettivamente l'aspetto più avanzato della ricerca a supporto della salute dell'uomo e dell'animale. È evidente come questo settore sia caratterizzato da un'elevata finalità applicativa e dalla necessità di una forte complementarietà di conoscenze interdisciplinari che spaziano dalle discipline biomediche a quelle chimico-tecnologiche, fisiche e matematiche. La chimica, nelle sue varie declinazioni, ha un ruolo centrale in tutti gli aspetti dello sviluppo della medicina di precisione. Ogni ambito della chimica è quindi chiamato a portare le proprie specifiche competenze e contribuire alla ricerca e allo sviluppo di sistemi terapeutici sempre più personalizzati, ma anche sempre più accessibili a tutte le fasce sociali.

Chemistry and Precision Medicine in Italy

Precision Medicine represents an exciting new research endeavour with the potential to transform the way we enhance health and treat diseases. The Precision Medicine approach presents numerous opportunities to advance the field of chemistry, which in turn can contribute significantly to achieving its objectives by integrating diverse expertise and perspectives.