

Chemoproteomica: uno strumento in più per accelerare la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci anti-tumorali

Giovane ricercatrice Armenise-Harvard dello IEO scopre nuove proteine bersaglio per le terapie contro il cancro al seno e al polmone

Milano, maggio 2014 - La “proteomica chimica” o “chemo-proteomica” sta emergendo come uno degli approcci più efficaci per comprendere in maniera più accurata il meccanismo molecolare di azione di farmaci in fase di studio.

La proteomica chimica nasce dalla combinazione di varie metodologie sperimentali e offre la possibilità di testare contemporaneamente il legame di tutte le proteine cellulari con una molecola biologicamente attiva (il farmaco) utilizzando condizioni molto vicine a quelle fisiologiche. L'analisi inoltre è omnicomprensiva (unbiased) e quindi ha la potenzialità di scoprire qualsiasi nuova proteina bersaglio, non solo quelle ipotizzabili sulla base di conoscenza a priori, ma anche quelle totalmente imprevedute/inaspettate.

Utilizzando la chemoproteomica **Tiziana Bonaldi**, giovane ricercatrice rientrata nel 2008 in Italia allo **IEO (Istituto Europeo di Oncologia)** grazie al programma **Career Development Award della Fondazione Armenise-Harvard**, sta conducendo una ricerca di “target deconvolution”, ovvero di caratterizzazione del repertorio dei bersagli molecolari di farmaci anti-tumorali.

La “target deconvolution” va condotta negli stadi iniziali del lungo processo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci, perché aiuta a comprendere l'esatto meccanismo di azione a livello molecolare, identificando sia i bersagli principali, sia eventuali target secondari che potrebbero mediare effetti collaterali, anche di tossicità, per il paziente. Pertanto l'identificazione dei target proteici di molecole dotate di un interessante profilo farmacologico è al momento uno degli obiettivi principali nel campo della ricerca farmaceutica.

Lo studio di Bonaldi, appena pubblicato su **MCP- Molecular And Cellular Proteomics**, è stato condotto grazie alla implementazione di una efficiente piattaforma di proteomica chimica presso il Dipartimento di Oncologia Sperimentale dello IEO ed è il risultato della sinergia fra diverse competenze ed eccellenze dello IEO: il programma di Drug Discovery coordinato dal Prof. Minucci e dal Dr Varasi, il gruppo di proteomica quantitativa funzionale di Tiziana Bonaldi e l'Istituto Italiano di Tecnologia presso la SEMM (European School of Molecular Medicine).

L'analisi è stata condotta sul farmaco E-3810, un inibitore multiplo dei Recettori Tirosina-chinasi VEGFRs, FGFRs e PDGFRs, recettori esterni di membrana che legano i fattori di crescita VEGF, FGF e PDGF. Quando i recettori rilevano la presenza di questi fattori di crescita attivano processi intracellulari di trasduzione del segnale che regolano la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule e la formazione e crescita dei vasi sanguigni. Il malfunzionamento di questi recettori o anomali livelli della loro espressione correlano con alterazioni nella proliferazione cellulare e/o nella vascolarizzazione di tessuti, due fenomeni alla base dell'insorgenza e dello sviluppo del cancro. Questi recettori sono quindi bersagli ideali di farmaci anti-tumorali, che riescano a inibire la crescita del tumore o la bloccare la vascolarizzazione. Svariati inibitori di questi recettori sono in fase di sviluppo come farmaci anti-tumorali. Fra questi, la molecola E-3810 ha il vantaggio di bloccare contemporaneamente più recettori (=inibitore multiplo), presentando sia attività anti-proliferativa, sia anti-angiogenica ed è quindi in grado di colpire il tumore su diversi fronti.

Inoltre, E-3810 ha mostrato un'ottima reattività su alcuni tipi di tumori solidi, come il cancro al seno, in test clinici di fase II.

Lo screening ha da un lato confermato la reattività e specificità del farmaco contro i bersagli noti, dimostrando così l'attendibilità dei risultati acquisiti mediante la piattaforma di chemoproteomica; dall'altro ha permesso di scoprire un ventaglio di proteine bersaglio nuove, sfuggite agli screening tradizionali in quanto inattese, e quindi non incluse nella libreria di enzimi inizialmente utilizzata per testare la molecola.

Tra i nuovi bersagli, DDR2 (discoidin-domain receptor 2) è uno degli enzimi con maggiore affinità verso E-3810. DDR2 è un recettore Tirosina-chinasi particolarmente interessante poiché è coinvolto nel controllo della proliferazione cellulare ed è già stato proposto in passato come un potenziale bersaglio nella terapia del cancro, soprattutto in alcuni tipi di tumore al polmone.

La scoperta che E3810 può avere effetto farmacologico su DDR2 apre uno scenario di nuove applicazioni terapeutiche per E-3810, anche in tumori che prima non si riteneva potessero essere curabili con questo tipo di farmaci. Questa è sicuramente la dimostrazione dell'enorme potenziale della chemoproteomica, non solo per confermare e affinare le conoscenze acquisite su bersagli noti, arricchendole di dati più fisiologici e veraci, ma anche, e soprattutto, per generare scoperte inattese sul meccanismo molecolare di azione dei farmaci, per individuare tempestivamente possibili effetti collaterali di farmaci promettenti, oppure per aprire nuove opportunità terapeutiche. Come dire, aggiustare il tiro per meglio colpire uno o più bersagli, anche i più lontani.

Note informative:

Tiziana Bonaldi

Dipartimento di Oncologia Sperimentale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano - Nuclear proteomics to investigate multi-layered gene expression regulation

Tel.: +39 02 94375123 - fax: +39 02 94375990 - email: tiziana.bonaldi@ieo.eu



Il Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia è composto da circa 250 scienziati, 17 group leader e 2 direttori di unità. Qui vengono svolte le attività di ricerca di laboratorio dello IEO, che comprendono lo studio dei meccanismi di base che regolano proliferazione e differenziazione (ciclo cellulare, trasduzione del segnale), i meccanismi molecolari della tumorigenesi (instabilità genomica, alterazioni della cromatina), la biologia del tumore (cellule staminali, angiogenesi, immunologia tumorale). Grande attenzione viene anche data alla generazione di modelli tumorali, all'applicazione di tecnologie di high-throughput screening [proteomica, (epi)genomica e biologia strutturale] e allo sviluppo di specifici strumenti e approcci computazionali. Inoltre, presso il Dipartimento sono attivi tre programmi traslazionali: il programma di Drug Discovery (DDP), il programma di Medicina Molecolare "Molecular Medicine for Care" (MMC) e il programma SmartFood.

Il Dipartimento condivide con IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) e IIT (Istituto Italiano di Tecnologia) strutture e piattaforme tecnologiche all'avanguardia, tra cui quelle di: genomica, cristallografia, spettrometria di massa, chimica delle proteine, imaging, microarrays, PCR ed altri servizi per il DNA.

La proteomica chimica. *La proteomica chimica è una combinazione di esperimenti biochimici di cromatografia di affinità con proteomica quantitativa, basata sulla spettrometria di massa (MS). Nella sua essenza, l'esperimento di cromatografia di affinità viene condotto usando il farmaco di interesse immobilizzato su una resina cromatografica, che viene incubato con un estratto proteico ottenuto da una specifica linea cellulare –per esempio rappresentativa di un determinato tumore. Durante l'incubazione si presume che tutte le proteine dell'estratto vengano in contatto con il farmaco e solo i*

potenziali bersagli restino legati sulla base della loro affinità per il composto stesso. Dopo l'incubazione e i lavaggi, gli interattori sono eluiti e identificati mediante analisi di spettrometria di massa.

I vantaggi di questo tipo di esperimenti rispetto agli screening tradizionali dell'attività di un farmaco sono la possibilità di testare l'intero proteoma in un esperimento singolo; la possibilità di condurre l'esperimento di interazione/affinità in condizioni molto fisiologiche, in quanto tutte le proteine della cellula sono presenti nella concentrazione nativa (quindi anche competendo fra loro), e preservano sia le modifiche post-traduzionali sia le interazioni funzionali con proteine e cofattori che possono modificarne l'attività specifica anche in maniera significativa. L'analisi totalmente globale (unbiased), che non richiede la conoscenza a priori dei bersagli, potenzialmente può portare alla scoperta di qualsiasi nuovo target, imprevisto o imprevedibile.

Per questi motivi una piattaforma di proteomica chimica è lo strumento ideale per una lettura più fedele alla effettiva risposta molecolare della cellula ad un farmaco.

L'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

L'Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) è un "Comprehensive Cancer Center" con finalità no profit, attivo nelle aree della clinica, della ricerca e della formazione, e rappresenta un modello innovativo di sanità e ricerca avanzata nel campo dell'oncologia mondiale.

In linea con gli standard dei più moderni centri oncologici internazionali, lo IEO ha realizzato al suo interno la completa integrazione tra le diverse attività di lotta ai tumori - prevenzione e diagnosi, educazione sanitaria e formazione, ricerca - attraverso lo sviluppo della ricerca clinico-scientifica e l'innovazione organizzativa e gestionale, in un contesto di costante attenzione alla qualità del servizio erogato alle persone assistite.

LA FONDAZIONE GIOVANNI ARMENISE-HARVARD

La Fondazione Giovanni Armenise-Harvard sostiene giovani scienziati dotati di particolari capacità, contribuendo alla creazione di nuove aree di ricerca nel settore delle scienze biologiche in Italia, incentivando la mobilità internazionale a vantaggio di una cultura multidisciplinare e favorendo intensi rapporti di collaborazione tra gli scienziati italiani e la Harvard Medical School di Boston (HMS).

La Fondazione Armenise-Harvard fino a oggi ha investito in Italia circa 24 milioni di dollari, creando 20 laboratori per i beneficiari del Career Development Award, finanziando 3 PhD presso la Harvard Medical School e premiando 27 giovani giornalisti scientifici.

A questo si aggiunge la borsa di studio Armenise-Harvard Summer Fellowship che finora ha premiato 36 giovani laureandi italiani.

Il finanziamento dell'**Armenise-Harvard Career Development Award** ammonta attualmente a \$ 200.000 annui, per un periodo da tre a cinque anni, e comprende il compenso commisurato alla posizione occupata presso l'istituto ospitante, gli stipendi per gli altri membri coinvolti nel programma di ricerca e i fondi annuali per le apparecchiature/infrastrutture.

Le scadenze dei programmi sono:

Armenise-Harvard Career Development Award, domande entro il **15 luglio 2014**

Armenise-Harvard PhD Program, domande entro **dicembre 2014**

Armenise-Harvard Summer Fellowship for Italian University Students, domande entro il **20 dicembre 2014**

Armenise-Harvard Science Writer Fellowships, domande entro il **15 marzo 2015**

Per maggiori informazioni consultare il sito <http://www.armeniseharvard.org/grants/>

o contattare **Elisabetta Vitali, Program Administrator for Italian Programs** -

The Giovanni Armenise-Harvard Foundation - Elisabetta_Vitali@hms.harvard.edu -

Tel. +1 617 384 5182

Uffici Stampa:

Fondazione Giovanni Armenise-Harvard - Ufficio Stampa - Daniela Daveri - Tel. 0385 278221 - Fax 0385 278701 - e-mail ddaveri@alice.it

Istituto Europeo di Oncologia – Ufficio Stampa – Donata Francese – tel. 02 89075019 – cell.: 335 6150331 e-mail: donata.francese@dfpress.it