

DELIBERAZIONE n. 2

allegata al VERBALE n. 95 della seduta del CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE del 28-7-2010.

OGGETTO: Proposta di partecipazione al Consorzio CNR - IRBM .

Sono presenti i Signori:

<i>Il Presidente</i>	Prof. Enrico GARACI ;
<i>Il Vice Presidente</i>	Prof. Adelfio Elio CARDINALE ;
<i>I Componenti</i>	Dott. Salvatore Paolo CANTARO ;
	Prof. Fabio MIDULLA ;
	Dott. Mario MORLACCO ;
	Prof. Calogero SURRENTI ;
	Prof. Stefano ZURRIDA

Risulta assente giustificato:

Il Componente Prof. Sergio **PECORELLI**.
Dr.ssa Francesca **BASILICO D'AMELIO**;

Partecipano, altresì, del Collegio dei Revisori dei Conti, i Signori

Il Presidente Dott. Alessandro **RIDOLFI**;
Dott. Angelo **MENDITTO**.

Risulta assente giustificato:

Il Componente Dott. Giulio **DI CLEMENTE**.

Partecipano, inoltre:

- la Dott.ssa Monica **BETTONI**, Direttore Generale dell'Istituto;
- il Dott. Maurizio **PASQUALI**, Direttore Centrale delle Risorse Umane e Affari Generali dell'ISS.

Svolge le funzioni di *Segretario* la Dott.ssa Giuliana **ERAMO**, Dirigente dell'Ufficio Organi Collegiali dell'Istituto.

Relatore: **IL PRESIDENTE**.

Il Presidente informa il Consiglio della intervenuta possibilità di avviare un percorso volto a consentire la partecipazione dell'ISS ad un Consorzio con CNR e IRBM Science Park.

Al riguardo, sottopone al Consiglio medesimo il documento (All. 1) concernente : " Proposta per la costituzione di un Consorzio per la costruzione di una collezione di molecole di origine sintetica e naturale con banca dati associata " che si propone come studio di fattibilità in seno al quale vengono esplicitati gli obiettivi del costituendo Consorzio nonché le attività e le competenze dei soggetti partecipanti e gli aspetti strutturali del medesimo.

Dopo avere richiamato in particolare l'art.8 del citato documento che prevede esplicitamente la possibilità di coinvolgimento nel Consorzio dell'Istituto ed altri Enti quali la Regione Lazio e le Università, il Presidente fa presente che, al momento, si versa in una fase progettuale che dovrà tradursi in un articolato definitivo oggetto di successiva approvazione.

Nel richiamare l'attenzione sulle favorevoli ricadute sotto il profilo scientifico della partecipazione dell'Istituto al succitato Consorzio, il Presidente chiede al Consiglio di esprimere il proprio orientamento al riguardo.

Tanto premesso

IL CONSIGLIO

- Udito il Relatore;
- Vista il documento presentato innanzi citato individuato come All.1)
- Sentito il parere favorevole del Direttore Generale;
- Dopo ampia ed approfondita discussione,
- **All'unanimità,**

DELIBERA

di esprimere il proprio orientamento favorevole alla partecipazione dell'Istituto Superiore di Sanità al Consorzio di cui in premesse ferma restando la necessità di addivenire ad un articolato definitivo oggetto di successiva approvazione .

Il documento richiamato in premesse come allegato 1) viene a far parte integrante della presente deliberazione .

Letto, confermato e sottoscritto.

IL SEGRETARIO



IL PRESIDENTE



CONSORZIO
"Collezione Nazionale di Composti Chimici e Centro di
Screening" - CNCCS

**Proposta per la costituzione di un Consorzio per la
costruzione di una collezione di molecole di origine sintetica
e naturale con banca dati associata**

Oggetto: Sviluppo di una collezione di molecole di origine sintetica e naturale e di
sistemi cellulari per l'identificazione di nuovi "lead compounds" per applicazioni in
diagnostica e farmaceutica

Studio di fattibilità

INDICE

1. Premessa	pag. 3
2. Il Progetto	pag. 3
3. La proposta strutturale	pag. 4
4. Gli obiettivi	pag. 5
5. Le attività	pag. 5
6. Le competenze	pag. 7
7. Sede	pag. 15
8. Compagine consortile	pag. 15
9. Fondo Consortile	pag. 15
10. Struttura consortile	pag. 15
11. Piano economico	pag. 16

1. Premessa

Lo sviluppo e/o l'integrazione di collezioni di composti consente di favorirne l'uso in contesti di screening intensivo miranti alla caratterizzazione/scoperta di nuove interazioni di interesse biologico, farmacologico e biotecnologico in generale; ciò rappresenta un elemento del tutto trasversale tra varie discipline, in quanto può essere applicato a metaboliti secondari, altre molecole naturali e sintetiche, frammenti oligosaccaridici o peptidici. L'organizzazione delle informazioni ottenute rappresenta un problema notevole ed attualmente lontano da una standardizzazione reale laddove i sistemi da considerare presentino eterogeneità di proprietà chimiche sia strutturali che funzionali.

Lo scopo finale è di offrire alla comunità scientifica ed industriale potenti strumenti per valorizzare le loro risorse ad elevato valore aggiunto, quali: disporre di informazioni sul patrimonio molecolare di specie animali o vegetali; disporre di elevato numero di molecole sintetiche non puramente commerciale; avere a disposizione sistemi di screening cellulari e enzimatici mirati. In quest'ambito risultano importanti una serie di competenze di natura sperimentale e teorica presenti nelle strutture CNR, come riportate nel presente documento, ed anche una organizzazione della banca dati che rispetto a prodotti preesistenti superi i limiti di: a) qualità e completezza di informazioni; b) complessità di integrazione e costi delle soluzioni software attualmente disponibili, privilegiando soluzione software 'open source' o, almeno, di accessibilità elevata e costi nulli o contenuti; c) modularità e facilità di modifica e miglioramento.

2. Il Progetto per la costruzione di una collezione di molecole di origine sintetica e naturale con banca dati associata

Le chemioteche in possesso delle aziende farmaceutiche sono formate da un numero più o meno grande di sostanze, ma tutte di natura sintetica o commerciale e quasi prive di sostanze o estratti da fonti naturali. Inoltre risulta importante avere a disposizione un numero ampio di linee cellulari, caratterizzate e rappresentative di particolari e specifiche patologie. Nei vari laboratori del CNR sono presenti migliaia di composti non commerciali che potrebbero rappresentare la base di nuove classi di molecole con applicazioni nelle biotecnologie per la salute. A livello cellulare, inoltre, sono presenti sia competenze per la caratterizzazione di nuove linee cellulari, sia *set* di linee già caratterizzate per specifiche patologie. Una chemioteca con prodotti non commerciali di proprietà dell'ente costituisce un'importante collezione per l'identificazione di potenziali 'lead compounds' cui potrebbero accedere a pagamento le industrie farmaceutiche sia per consultazione sia per

l'ottenimento dei composti, con costi sostenibili anche dalle piccole e medie aziende italiane operanti nel settore biomedicale. E' da sottolineare che in Europa altri enti di ricerca sono in possesso o stanno sviluppando collezioni di composti simili. Inoltre, la possibilità di integrare differenti competenze teoriche e sperimentali permette di poter eseguire *screening* mirati per l'identificazione di nuove molecole. Ad esempio è possibile selezionare "in silico" particolari classi di molecole che poi possono essere saggiate in vitro, riducendo i costi e aumentando le possibilità di successo nell'identificazione di nuovi "Lead compounds"

3. Proposta strutturale

Attesa la necessità che anche l'Italia si doti di una collezione di composti di origine sintetica e naturale e di sistemi cellulari per l'identificazione di nuovi "lead compounds" per applicazioni in diagnostica e farmaceutica, i relativi problemi di natura organizzativa e gestionale non possono prescindere da una forte interazione pubblico/privato. Ciò perché:

- a) è necessaria la raccolta di un numero estremamente rilevante di molecole, cosa possibile solo attraverso l'ambito pubblico;
- b) e' indispensabile il raccordo con una struttura in grado di raccogliere, analizzare, archiviare, mantenere e gestire la collezione di molecole
- c) è indispensabile il raccordo con una struttura in grado di effettuare attività sistematiche di "screening" delle molecole raccolte, cioè di una struttura privata interessata ad utilizzare la banca dati anche a fini di sviluppo in campo diagnostico e terapeutico nonché a fini commerciali.

La struttura che si propone è quella di una "joint venture" tra IRBM Science Park e CNR, sotto forma di Consorzio senza scopo di lucro.

Lo strumento proposto presenta i seguenti vantaggi:

- è ammissibile alle leggi di finanziamento nazionali ed europee;
- a determinate condizioni può essere costituito con caratteristiche di PMI massimizzando, così, i vantaggi del precedente punto;
- può essere costituito con funzione di "consorzio di scopo", alleggerendo la necessità di ulteriori sovrastrutture e relativo aumento dei costi di gestione.

4. Obiettivi perseguiti dal costituendo Consorzio

La missione primaria del consorzio sarà la costituzione di una collezione nazionale di composti organici sintetizzati principalmente in Italia. Si collezioneranno composti provenienti da istituzioni pubbliche e società private allo scopo di facilitare ed accelerare la transizione tra nuove scoperte provenienti dalla ricerca di base allo sviluppo di molecole per lo studio della funzione di nuovi geni e di meccanismi biologici, di nuovi farmaci, e di additivi e ingredienti per l'industria alimentare, cosmetica e chimica. Sarà inoltre messo a disposizione della comunità scientifica l'esperienza pluriennale degli scienziati di IRBM Science Park nel design e la miniaturizzazione di saggi biologici per lo screening della collezione.

5. Attività di ricerca, consulenza e supporto tecnico-scientifico.

Premessa

Nonostante il crescente sviluppo della ricerca biomedica e chimica e l'alto livello scientifico degli Istituti di ricerca pubblici e privati operanti sul territorio Nazionale, solo poche scoperte riescono ad essere trasferite dalla ricerca di base allo sviluppo e alla commercializzazione di un prodotto. Molti laboratori accademici e pubblici non possiedono l'esperienza, le risorse, e l'infrastruttura organizzativa per sfruttare pienamente le potenzialità delle loro scoperte e invenzioni. Allo stesso tempo, le grandi industrie farmaceutiche, cosmetiche, alimentari, chimiche e i settori finanziari e di investimento sono riluttanti ad investire in nuovi potenziali prodotti che sono solo ad uno stadio iniziale di sviluppo, poiché la trasformazione dell'investimento in guadagno richiede tempi lunghi. La separazione tra ricerca di base e ricerca applicata non è solo culturale; infatti, la separazione fisica tra differenti istituzioni rende difficile la formazione e il consolidamento di gruppi multidisciplinari che, al contrario, sono proprio alla base del successo della ricerca traslazionale.

La chimica organica applicata al campo della farmaceutica, cosmetica e dei materiali ha una lunga tradizione in Italia. Decine di migliaia di nuovi composti vengono costantemente inventati e preparati nei laboratori universitari, istituti pubblici di ricerca e imprese private. La maggior parte di essi vengono impiegati solo per lo scopo per cui sono stati concepiti e difficilmente vengono testati per nuove applicazioni limitandone, di fatto, il loro potenziale applicativo. Avere a disposizione una grande collezione di composti in una singola

postazione, oltre a servire come central repository, offrirebbe la possibilità di archiviare, ricercare, distribuire e utilizzare migliaia di molecole e costituirebbe un valore strategico per tutta la ricerca italiana.

Attività di ricerca

CNR e IRBM Science Park si propongono come partners ideali per poter utilizzare in modo sinergico le loro competenze ed essere in grado di poter organizzare, coordinare ed eseguire questo progetto. Il CNR in quanto rappresentante e coordinatore della promulgazione dell'iniziativa presso i vari Istituti, organismi e società operanti nel campo e IRBM Science Park come esperta nel campo della costituzione e gestione di collezioni di centinaia di migliaia di composti. Inoltre, l'IRBM Science Park si propone come laboratorio all'avanguardia nello sviluppo di saggi miniaturizzati e nel campo dell'HTS (High Throughput Screening) per poter testare questa collezione su saggi di interesse generale o sviluppati ad hoc per specifiche applicazioni.

In modo complementare, la vasta e riconosciuta esperienza presente nei laboratori del CNR e dell'IRBM Science Park potrà essere poi utilizzata per costituire un network di centri di screening per applicazioni specializzate.

Il progetto comprende i seguenti elementi:

- 1) Promozione dell'iniziativa presso istituzioni pubbliche e private per la raccolta dei campioni
- 2) Ampliamento della sample repository altamente integrata di IRBM Science Park per poter allocare fino ad un milione di nuovi composti
- 3) Implementazione della strumentazione robotica per HTS
- 4) Perfezionamento del supporto IT per la gestione della sample repository
- 5) Collezione, analisi e archiviazione di tutti i composti provenienti dalle varie Istituzioni partecipanti
- 6) Definizione messa a punto e automazione di una serie di saggi di screening di possibile interesse generale
- 7) Messa a disposizione della collezione per istituzioni pubbliche e private e screening presso IRBM Science Park o presso i laboratori del CNR su test specifici dei committenti
- 8) Commercializzazione della collezione a privati non partecipanti

Il valore di tale collezione in una facility centralizzata e' strategico per tutte le istituzioni e centri di ricerca che vi parteciperanno e potenzialmente per la valorizzazione della ricerca italiana, principalmente per due motivi:

- La possibilita' di scoprire nuove applicazioni per molecole inventate e sintetizzate per un progetto in campi completamente diversi da quello originale.
- La possibilita' di esplorare in una particolare area di ricerca una diversita' molecolare mai raggiungibile da un singolo ente, amplificando, di fatto, enormemente la possibilita' di successo nell'identificazione di molecole utili o efficaci.

Servizi proposti:

- 1) Collezione, analisi e archiviazione di composti chimici provenienti da contributori interni e esterni
- 2) Saggi di screening enzimatici, cellulari e fenotipici di possibile interesse generale
- 3) Messa a disposizione della collezione per istituzioni pubbliche e private e screening su test specifici dei committenti.

6. Competenze

6.1 Competenze e funzioni del CNR

a) Dipartimento di progettazione molecolare

Identificazione, Estrazione e Isolamento di Sostanze Naturali da fonti vegetali e Marine

Istituto di Chimica Biomolecolare - sedi di Napoli e di Catania

In ambito farmaceutico, la progettazione molecolare prevede l'individuazione e la costruzione di principi attivi sia a partire da molecole di sintesi che da molecole da fonti naturali. In quest' ultimo ambito, la ricerca di classi di composti attivi in miscele di origine vegetale e in organismi marini risulta essere più complessa e passa attraverso la individuazione di molecole, con ben definite strutture, mediante la messa a punto di stringenti procedure di estrazione, isolamento, purificazione e caratterizzazione chimica, e conseguenti valutazioni *a posteriori* degli effetti farmacologici e tossicologici ed individuazione dei meccanismi d'azione.

Screening funzionale di composti, con la possibilità di selezionare all'interno di vaste librerie di composti naturali o artificiali in grado di espletare una funzione biologica desiderata

Istituto di Biostrutture e Bioimmagini- Napoli

Lo sviluppo di tecniche di sintesi combinatoriale e parallela e di High Throughput Screening (HTS) di repertori molecolari naturali e sintetici, per l'identificazione di nuove molecole attive o di "lead compound" per applicazioni terapeutiche e diagnostiche rappresentano un approccio vincente per il drug discovery di nuove molecole e per l'identificazione di nuove applicazioni a molecole note i cui brevetti sono in fase di scadenza.

Tecniche di "Biocomputing" per il design di nuove molecole e/o per la determinazione delle relazioni struttura attività e/o screening virtuale di banche di molecole

Istituto di Biostrutture e Bioimmagini- Napoli

Istituto di Chimica Biomolecolare- Pozzuoli

Istituto di Cristallografia

ICCOM-Pisa

IFC - Pisa

Istituto Tecnologie Biomediche - Milano

La generazione di nuovi farmaci mirati più selettivi ed efficaci con ridotti effetti collaterali richiede una migliore comprensione dei fenomeni molecolari associati alle malattie oncologiche, cardiovascolari e neurologiche. Il raggiungimento di tale obiettivo passa anche attraverso l'uso di moderne tecniche bioinformatiche e di biocomputing, per l'individuazione dei potenziali bersagli biologici (cellulari e/o molecolari) e di screening di librerie di composti naturali e "scaffolds" sintetici.

Tecniche avanzate di Glicomica, Proteomica e Metabolomica per la ricerca di specifici recettori e/ biomarcatori in sistemi cellulari o in tessuti

Istituto di Chimica e Tecnologia dei Polimeri - Catania

Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare

Istituto di Scienze e Tecnologie Molecolari

Istituto di Tecnologie Biomediche

Questo complesso di tecniche "omiche" risulta indispensabile sia nella ricerca di biomarcatori di malattie, sia poter effettuare studi di descrizione molecolare (profiling), sia per la caratterizzazione delle proteine, recettori etc presenti in modelli biologici (linee cellulari e modelli animali), da utilizzare per lo screening di nuove molecole.

Caratterizzazione ed isolamento di linee cellulari primarie

Istituto di Chimica Biomolecolare- Sassari

Per lo screening cellulare di nuove molecole risulta importante avere a disposizione linee cellulari primarie da pazienti con specifiche patologie a vario stadio di malattia. Queste linee cellulari risultano). Questi sistemi, molto vicini alle condizioni in vivo, permettono di analizzare in vitro la risposta biologica di tumori ai candidati farmaci composti, sia per quanto riguarda la citotossicità, le dosi ed i tempi di azione, che il comportamento dei vari componenti dei pathways di geni candidati (cambiamenti di espressione sia a livello di mRNA che di proteine, stato di attivazione, degradazione, ecc.).

Istituti del Dipartimento di Medicina

Espansione di cloni di cellule staminali per la terapia cellulare

Identificazione di molecole coinvolte nel differenziamento delle cellule staminali verso specifiche linee cellulari

Tecniche di Biologia Strutturale per il Drug Screening

Istituto di Cristallografia- Bari, Roma e Trieste

Istituto di Biostrutture e Bioimmagini-Napoli

Istituto di Chimica Biomolecolare - Napoli e Sassari

Istituto per lo studio delle macromolecole- Milano

Per la comprensione delle relazioni attività-struttura e per l'ottenimento e/o il miglioramento di candidati farmaci risultano indispensabile l'utilizzo di tecniche avanzate di Throughput Screening biologia strutturale (Raggi-X e NMR)

b) Dipartimento Scienze della Vita

I gruppi di ricerca del DSV-CNR (affidenti agli Istituti IBBE, IBC, IBIM, IBPM, IGB, IEOS, IBP, INMM e IN) hanno sviluppato metodi e tecnologie in grado di contribuire ad identificare e caratterizzare:

- i. nuovi bersagli terapeutici,
- ii. molecole di potenziale rilevanza terapeutica,
- iii. biomarcatori per la diagnosi precoce di malattie umane.

A tal fine ci si è avvalsi di approcci multidisciplinari basati sia su sistemi cellulari (che includono cellule staminali embrionali, epiteliali, neuronali, muscolari, linfociti, cheratinociti, linee cellulari trasformate, cellule di lievito, modelli cellulari ingegnerizzati) che su modelli animali.

In particolare, gli strumenti e le competenze oggi disponibili nel Dipartimento permettono di identificare e caratterizzare gli effetti di nuove molecole sui seguenti targets:

- geni, proteine e vie di segnalazione coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare e mitosi (assemblaggio e funzionamento dei centrosomi, formazione del fuso, checkpoints mitotici, segregazione cromosomica e citochinesi), proliferazione cellulare e trasformazione neoplastica (controllo della crescita, tumorigenesi, migrazione, invasività, angiogenesi), differenziamento cellulare (neurone, muscolare, cardiaco, tiroideo), rigenerazione (muscolare e neurone), apoptosi, omeostasi cellulare, infiammazione e risposta immunitaria (citochine linfopoietiche e omeostatiche, immunità innata, cellule della memoria);
- patologie umane inclusi tumori (cutanei, testicolari, tiroidei, glioma, medulloblastoma, epatocarcinoma, carcinoma orale, carcinoma della prostata), malattie neurodegenerative, malattie metaboliche (obesità), malattie autoimmuni (diabete di tipo 1, spondilite anchilosante).

Si segnala in particolare:

- la messa a punto di sistemi cellulari ingegnerizzati, di protocolli sperimentali e di un sistema robotico per analisi HTS presso l'Istituto IGB (Napoli) che ha già portato all'identificazione di piccole molecole utili nella determinazione del destino cardiaco e neurone di cellule staminali totipotenti;
- la messa a punto di sistemi cellulari per lo studio su piattaforme HTS del trasporto e traffico intracellulare di molecole di rilevanza terapeutica (IBP-Napoli) con particolare riferimento al campo delle malattie ereditarie e delle malattie neglette.

- la presenza di un'ampia piattaforma di organismi modello nell'ambito del DSV-CNR attraverso competenze disponibili in diversi Istituti e facilmente organizzabili in un progetto coordinato.

Per quanto riguarda il terzo punto va ricordato che la conservazione lungo la scala evolutiva di geni e di pathways implicati in patologie umane hanno indotto a considerare unanimemente gli organismi modello come un valore aggiunto in progetti di 'drug discovery'. Ogni organismo modello, con diversi gradi di complessità, presenta infatti peculiari caratteristiche che lo rendono utile per lo studio di particolari classi di molecole.

Un'articolata rete di competenze e di strumenti per l'utilizzo di numerosi sistemi modelli e infatti presente presso i seguenti Istituti:

- IBPM-Roma (*S. cerevisiae* e *D. melanogaster*)
- IGB-Napoli (*C. Elegans*, *D. Melanogaster*, Medaka)
- IBC-Roma (*X. laevis* e tecnologie per la produzione e caratterizzazione di mutanti murini)
- IBC-Roma, INMM-Roma, IN-Roma, IEOS-Napoli, IGB-Napoli (modelli murini di patologie umane).

Raramente è possibile integrare competenze e conoscenze su un così ampio numero di sistemi cellulari e animali in un'unica Istituzione. I gruppi di ricerca del DSV-CNR possono quindi contribuire sia alle fasi iniziali di Basic Research che alle fasi di Discovery del lungo processo della filiera del farmaco. La scelta dell'organismo modello dovrà tener conto della conservazione evolutiva dei putativi targets e pathways di segnalazione così come delle tecnologie e mutanti già disponibili o di relativa rapida realizzazione.

c) Dipartimento di Medicina

Istituto di Scienze e Tecnologie dei Materiali Ceramici – Faenza

La Commessa Biomateriali Ceramici e Compositi Bio-ibridi dell'ISTEC-CNR opera da un ventennio nella progettazione e sintesi di supporti cellulari a base di materiali inorganici opportunamente ingegnerizzati, sviluppa inoltre compositi bio-ibridi ad elevata capacità di integrazione e rigenerazione tissutale nei vari settori della medicina rigenerativa (ortopedia, neurochirurgia, cardiologia, etc.). Il gruppo è coinvolto e coordina progetti a livello nazionale ed europeo per il design e la produzione di sistemi per il trasporto e rilascio di farmaci (drug delivery) /o altre molecole biologicamente attive essendo quindi

competente ed equipaggiato per la valutazione di cinetiche di rilascio, attivazione/disattivazione dei principi attivi, dose efficace, interferenze chimiche, etc.

Approccio integrato per lo screening di librerie di molecole: identificazione del bersaglio, meccanismo d'azione e valutazione citologica-molecolare dell'effetto biologico dei composti attivi.

Istituto di Genetica Molecolare - Pavia

La presenza di gruppi di ricerca ad elevata specializzazione in differenti campi con competenze complementari offre la possibilità di affrontare l'identificazione e caratterizzazione di molecole biologicamente attive dal punto di vista biochimico-molecolare e cellulare. Sono disponibili test enzimatici per valutare l'effetto di composti su differenti bersagli cellulari, batterici e virali (DNA polimerasi, DNA ligasi I, elicasi, protein chinasi, enzimi del metabolismo nucleotidico, trascrittasi inversa, RNA polimerasi-RNA dip., poli(ADP-ribosio) polimerasi e glicodrolasi). Esiste anche la possibilità di sviluppare test enzimatici per particolari bersagli. L'Istituto ha una banca di oltre 500 ceppi cellulari di diversa origine, inclusi fibroblasti primari di pazienti con patologie ereditarie difettive nella riparazione del DNA, linee derivanti da tumori e linee con mutazioni inattivanti enzimi essenziali dei processi coinvolti nella stabilità del genoma. Queste possono essere utilizzate per valutare gli effetti delle molecole sulla proliferazione e sopravvivenza cellulare, sui processi di apoptosi, replicazione e riparazione del DNA, sulla protezione dagli effetti deleteri di mutageni/carcinogeni, sul controllo del ciclo cellulare e l'integrità cromosomica (induzione di rotture e/o aneuploidie), sull'organizzazione funzionale del nucleo e l'espressione genica, sulla regolazione dello splicing alternativo di specifici geni, sul metabolismo dei telomeri e per l'identificazione di geni bersaglio.

Possibili funzioni per la presenza del CNR

Oltre alle funzioni più propriamente scientifico-tecnologiche sopra illustrate, il CNR potrebbe sviluppare le seguenti attività:

- a) garantire un feedback – in termini di progettazione di nuove molecole e/o di "drug design" – alle attività di screening svolte presso IRBM;
- b) consentire, attraverso la propria rete di relazioni, una forte interazione – finalizzata ad un più rapido sviluppo ed ampliamento della banca dati – tra il Consorzio e le Università italiane;

- c) fungere da strumento atto ad interagire con le altre realtà in fase di sviluppo a livello europeo, sia mediante l'allargamento dei rapporti ad Università e centri di ricerca stranieri sia investendo la Società del ruolo di nucleazione di una più ampia azione europea nel settore.

6.2 Competenze e funzioni dell'IRBM Science Park

IRBM Science Park è nato nell' Ottobre 2009 nel campus dell' Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P. Angeletti s.p.a., il sito di ricerca italiano della multinazionale farmaceutica Merck & Co. Isentress, il primo inibitore dell'integrasi di HIV, e' stato inventato e brevettato all'IRBM. Isentress e' un farmaco "blockbuster" messo sul mercato nel 2007. Ha vinto il Prix Galien 2008 come migliore agente farmaceutico. Oltre Isentress, sono stati inventati e brevettati all'IRBM oltre 25 candidati preclinici. Diversi farmaci innovativi sono entrati in sviluppo preclinico e clinico raggiungendo il «proof of concept» in studi clinici nell'uomo e alcuni di essi sono attualmente in fasi avanzate di sperimentazione clinica. Il team dell'IRBM Science Park possiede dunque una lunga esperienza pluridisciplinare nel campo della Drug Discovery, documentata da numerosi pubblicazioni e brevetti.

In particolare, IRBM Science Park ha esperienza nella costituzione e gestione di collezioni di centinaia di migliaia di molecole. L'istituto e' attrezzato con laboratori e strumentazione all'avanguardia per sviluppo di saggi miniaturizzati e per HTS (High Throughput Screening), per la chimica medicinale e la chimica analitica.

La strumentazione utilizzata per lo screening e' all'avanguardia ed include: :

- sistemi robotici integrati per la formattazione delle collezioni di molecole in ogni formato di micropiastre (96, 384, 1536 wells) e per il trasferimento delle molecole nelle micropiastre sperimentali utilizzando nanopipettatori a impulsi acustici (senza contatto)
- sistemi robotici integrati che permettono di condurre saggi in vitro in modo completamente automatizzato, dall'assemblaggio alla lettura finale
- Detectors all'avanguardia con CCD camera che permettono la lettura di segnali di luminescenza, fluorescenza ed assorbanza in pochi secondi per micropiastre.
- Sistemi per High Content Screening con relativi pannelli di software di analisi quantitativa (cell imaging assays).

- Software per la gestione della collezione di molecole e dell'intero processo di screening

IRBM Science Park implementerà un sistema di conservazione e gestione di composti completamente automatizzato. Tale repository potrà accomodare fino a un milione di composti in soluzione che potranno poi essere direttamente assemblati nei formati richiesti per i vari saggi. La movimentazione dei campioni verrà eseguita attraverso l'uso di software dedicati già in possesso di IRBM Science Park in grado di gestire il tracking dei campioni in modo da evitare errori umani.

La qualità dei campioni che si vogliono inserire nella collezione è un parametro importantissimo per la qualità della collezione stessa e dei dati prodotti dal suo screening. Si rende quindi necessario un quality control per la purezza e struttura dei campioni ricevuti dai vari enti per poterli inculcare nella libreria. IRBM Science Park ha tutta la strumentazione analitica, quali UPLC e LCMS, per poter effettuare tali controlli in maniera efficace ed efficiente. Inoltre ha anche il knowhow per l'interpretazione dei dati e la catalogazione dei composti accettati e un database che gestisce sia la distribuzione dei campioni nelle piastre di test, sia l'analisi dei risultati provenienti dai vari saggi in cui verranno testati i composti.

Oltre alla gestione dei campioni e dei saggi, si implementerà un database dove verranno raccolti e organizzati tutti i dati e/o risultati relativi a ogni singolo composto. Questo database avrà un'importanza strategica per fornire informazioni sulle classi di composti, sulle possibili applicazioni e sulle possibili controindicazioni. L'informazione contenuta in tale database è strategica per l'impostazione da dare a qualsiasi progetto di drug discovery nella sua fase iniziale.

IRBM Science Park è inoltre esperta nella trasformazione di saggi condotti in modo manuale o semi-automatizzato in saggi adatti per HTS. Questo knowhow permetterà di ottimizzare e miniaturizzare i saggi già messi a punto in laboratori del CNR o università rendendo possibile lo screening di composti all'interno dell'IRBM Science Park e la generazione di risultati in modo veloce ed efficiente.

Le competenze specifiche attinenti al progetto includono:

Dipartimento di Biologia: design e sviluppo di saggi enzimatici, saggi di binding, saggi di trasduzione del segnale intracellulare, saggi di trasporto, saggi cellulari; HTS: ottimizzazione, miniaturizzazione, automazione di saggi, screening, validazione di hits; Cell Imaging, High Content Screening; Lab Automation e supporto LIMS.

Dipartimento di Chimica: Virtual screening, chimica medicinale, chimica organica sintetica, chimica analitica, drug metabolism e farmacocinetica.

7. Sede

Pomezia, Via Pontina Km 30.600 c/o IRBM Science Park.

8. Compagine

La compagine proposta prevede una prima fase di partecipazione da parte del CNR e della IRBM Science Park ed una seconda fase in cui saranno coinvolti altri enti quali l'Istituto Superiore di Sanità, la Regione Lazio ed una delle Università maggiormente coinvolte nel settore di riferimento.

9. Fondo consortile

Si propone di costituire il Consorzio con un fondo iniziale pari a 100.000 € e di consentire al CNR di partecipare per il 25% del fondo stesso, con una quota, cioè, pari a 25.000 €.

Da recenti colloqui con l'ISS è emersa l'interesse dell'Istituto ad una partecipazione all'iniziativa: pertanto, nel caso in cui detto interesse si concretizzasse in una volontà di partecipazione, il CNR dovrebbe dichiararsi disponibile alla cessione di parte delle proprie quote – nella misura del 5% - all'ISS stesso.