

## NMR DAY ON DRUG DISCOVERY AND DELIVERY: NEW APPROACHES

a cura del Direttivo GIDRM: *Henriette Molinari, Fabio Arnesano, Lucia Calucci, Michele Chierotti, Stefano Mammi, Luisa Mannina, Paola Turano*

Il GIDRM (Gruppo Italiano Discussione Risonanze Magnetiche) organizza da alcuni anni giornate di studio dedicate all'approfondimento di tematiche di interesse sia accademico che industriale, in ambiti che vanno dalla chimica alla biomedicina, per le quali l'impiego della spettroscopia NMR è particolarmente rilevante. L'approccio fortemente multidisciplinare utilizzato nell'organizzazione delle giornate consente di integrare la crescente complessità molecolare dei sistemi studiati con la varietà degli approcci NMR ad oggi esistenti. La seconda giornata del 2015 (per il resoconto della prima giornata si veda *Chimica e l'Industria WEB*, 2015, 2(7), luglio), che ha contato ben 96 partecipanti, è stata organizzata presso la sede di Genova dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) ed ha riguardato applicazioni innovative dell'NMR nell'ambito di "Drug Discovery and Delivery".

Il Dr. Salvatore Majorana responsabile della Direzione del "Technology Transfer", che ha sostituito nell'apertura il Prof. Roberto Cingolani, ha svolto una presentazione, molto attesa, dell'Istituto, della sua organizzazione, delle tematiche di ricerca e del budget disponibile. Ha mostrato come i risultati scientifici raggiunti da IIT si collocano con successo accanto a quelli dei maggiori istituti internazionali di ricerca, come il MIT. Questa presentazione, insieme alle visite

guidate, durante la pausa pranzo, ai laboratori IIT e alle presentazioni video dei nuovi risultati dei laboratori di robotica, ha consentito l'incontro tra la comunità NMR e questa importantissima realtà della ricerca italiana. Infatti, uno degli aspetti più interessanti della giornata, che probabilmente ha anche contribuito al grande interesse suscitato, è stato quello di riunire ricercatori accademici con ricercatori IIT, ricercatori provenienti dall'industria (GlaxoSmithKline, Bruker Biospin), da spin-off (Promedica Bioelectronics srl) e da Istituti con vocazione industriale-applicativa, come l'Istituto Ronzoni o il Centro di Ricerca dell'Unione Europea di Ispra. Questa scelta ha permesso di avere un panorama veramente unico degli argomenti trattati, sia dal punto di vista delle problematiche, di grande attualità, che dal punto di vista dei molteplici approcci scientifici discussi, tra i più avanzati.

Il primo intervento della giornata è stato presentato da Isabelle Krimm dell'Università di Lione, che ha illustrato come analisi quantitative tramite esperimenti NMR di Saturation Transfer Difference (STD) rappresentino un approccio affidabile e robusto per discriminare tra ligandi specifici e non specifici, consentendo di selezionare, anche in assenza di dati strutturali della proteina, frammenti che legano proteine in modo altamente specifico.

Il secondo ospite, Ernest Giralt dell'Università di Barcellona, ampiamente conosciuto nella comunità internazionale per i suoi studi su sintesi e struttura di peptidi e acidi nucleici, ha illustrato come nel suo "laboratorio-cucina" vengano progettati e preparati peptidi che hanno interazioni specifiche con proteine da usare come agenti terapeutici o per la progettazione di farmaci. Ha parlato ad esempio di peptidi ricchi in prolina



Friday, October 16<sup>th</sup>, 2015 - Sala Leonardo da Vinci,  
Istituto Italiano di Tecnologia, Via Morego 30, Genova



### NMR DAY on Drug Discovery and Delivery: New Approaches

Organisers: Marina Veronesi, Stefania Giroto and Luca Mollica (IIT, Genova)

Over the past decades NMR has emerged as a powerful tool for academic and industrial pharmaceutical research. NMR has been successfully used in several fields such as drug discovery, drug delivery and diagnostics. The combination of NMR with Computational and other Biophysical methods holds a great potential for the development of new therapies for human diseases. The purpose of the workshop is to present some of the latest approaches in drug discovery and delivery both in academia and industry.

| Program   |   |
|---|---|
| 9.00 - 9.50                                     | Registration  |
| 9.50 - 10.00                                    | Opening: GIDRM board  |
| 10.00 - 10.20                                   | Prof. Roberto Cingolani, Scientific Director of IIT   |
| 10.20-10.50                                     | Dr. Isabelle Krimm (University of Lyon, CNRS, Lyon, France) "Overview of liquid-NMR approaches for fragment-based lead discovery"   |
| 10.50-11.20                                     | Dr. Giovanna Musco (S. Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy) "Our experience with NMR metabolomics and polycystic kidney disease: from a serendipitous observation to a possible therapeutic approach" |
| 11.20-11.50                                     | Dr. Marco Guerrini (Istituto Ronzoni, Milan, Italy) "New methods for the analysis of heterogeneous polysaccharides - lessons learned from the heparin crisis"   |
| 11.50-12.20                                     | Dr. Francesco Berti (Novartis Vaccines, Siena, Italy) "NMR assays for bacterial polysaccharide-based vaccines"  |
| 12:20-12:50                                     | Prof. Ernest Giralt (IRB Barcelona, Barcelona, Spain) "Peptides as molecular interactors at protein surfaces"   |
| 12.50-14.00 Lunch and visit of IIT laboratories |   |
| 14.00-14:30                                     | Prof. Silvio Aime (University of Turin, Turin, Italy) "MRI guided drug delivery"  |
| 14.30-15.00                                     | Dr. Marco Sette (University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy) "Quantitative 2D NMR in Drug Research"  |
| 15.00-15.30                                     | Dr. Anna Codina (Bruker Biospin, Coventry, UK) "Bruker NMR Solutions for Pharmaceutical Industry"   |
| 15.30-16.00                                     | Dr. Gaetano Barbato (Promedica Bioelectronics S.r.l., Rome, Italy) "Ultrasound boosted drug delivery in cells"  |
| 16.00-16.30                                     | Dr. Luigi Calzolai (European Joint Research Centre, Ispra, Italy) "Characterization of nanoparticle-protein complexes"  |
| 16.30-17.00                                     | Dr. Paolo Decuzzi (Istituto Italiano di Tecnologia, Genova, Italy) "Polymeric nanoconstructs in cancer therapeutics"  |

#### Information

For organizational reasons only the registrations submitted by **October 2<sup>nd</sup>, 2015**, will be considered (online form available at [www.gidrm.org](http://www.gidrm.org)). The registration fee can be paid also on site the day of the workshop.

#### Registration fees:

- 50 € for non-GIDRM members (the fee includes GIDRM 2015 subscription)
- 30 € for GIDRM 2015 members

Contacts: [genova2015@gidrm.org](mailto:genova2015@gidrm.org)



per il “drug-delivery”, di nuovi inibitori del peptide beta amiloide, e di peptidi che possono essere utilizzati in nanomedicina. Sempre restando in ambito accademico, Giovanna Musco dell’Istituto San Raffaele di Milano ha illustrato come la metabolomica NMR possa essere utilizzata per studi di tipo farmaceutico nell’ambito di prevenzione e cura di importanti malattie, discutendone limitazioni e vantaggi anche rispetto alla spettrometria di massa, tecnica di punta in questo settore. Ha infatti mostrato risultati molto interessanti, ottenuti tramite “Stable Isotope Resolved Metabolomics” (SIRM), nello studio delle basi molecolari della malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD), una malattia genetica molto frequente. L’approccio NMR-metabolomico ha permesso di individuare che il rene policistico è caratterizzato da un’alterazione a livello del metabolismo del glucosio con maggiore produzione di lattato che potrebbe essere sfruttata a scopi terapeutici. Marco Guerrini dell’Istituto Ronzoni di Milano ha parlato di una storia di grande successo legata all’identificazione di contaminanti in lotti di eparina (farmaco salvavita) e di eparina a basso peso molecolare, provenienti da tutto il mondo, che avevano determinato reazioni allergiche in numerosi pazienti. Nonostante la complessità strutturale di questi farmaci non consenta una caratterizzazione univoca della loro struttura, l’analisi chemiometrica di dati acquisiti mediante specifici esperimenti NMR ha permesso di mettere a punto uno strumento efficace, ora raccomandato anche dall’FDA, per il controllo di provenienza e qualità.

Francesco Berti di GlaxoSmithKline (ex Novartis), nella sua presentazione dal titolo “NMR assays for bacterial polysaccharide-based vaccines”, ha illustrato il contributo della spettroscopia NMR nella storia dello sviluppo di vaccini che è iniziata con l’utilizzo di zuccheri purificati della capsula che riveste il batterio e poi è proseguita con la messa a punto, con grande successo, di vaccini coniugati a proteine trasportatrici. Ha mostrato i vaccini coniugati già in uso e le diverse metodologie utilizzate per la loro preparazione e caratterizzazione, sottolineando come l’NMR abbia rappresentato uno strumento chiave sia per la conferma dell’identità strutturale e della conformità di tutti i vaccini a base di carboidrati sia per l’identificazione di nuovi candidati polisaccaridici antigenici.

Marco Sette dell’Università di Roma Tor Vergata ha mostrato le potenzialità e i limiti di diversi esperimenti NMR mono- e bi-dimensionali per la determinazione quantitativa di sostanze nella ricerca farmaceutica, mentre Gaetano Barbato, Direttore dello spin-off Promedica Bioelectronics Srl, ha presentato una nuovissima metodologia, basata sulla sonoporazione, da impiegarsi per il “gene-delivery” all’interno di cellule.

Non è mancata la partecipazione dell’industria dedicata allo sviluppo di strumentazione NMR grazie alla presentazione di Anna Codina di Bruker Biospin che ha illustrato gli ultimi sviluppi di strumenti software e hardware dedicati all’interpretazione/assegnazione di spettri di miscele complesse e al monitoraggio on line, in line e in situ di reazioni di interesse per l’industria farmaceutica.

Nell’ambito della nanomedicina e delle nuove terapie mirate di precisione, Luigi Calzolari del centro di ricerche di Ispra ha illustrato la caratterizzazione, ottenuta mediante NMR, di proteine adsorbite su nanoparticelle d’oro. La giornata è stata conclusa dall’intervento di Paolo Decuzzi del Laboratorio di Nanotecnologie per la Medicina di Precisione di IIT, che ha parlato di progettazione, sintesi, sviluppo, e applicazione di nanostrutture per la teranostica oncologica, quali nanoparticelle polimeriche sferiche (SPN) e discoidali (DPN), che rappresentano la nuova frontiera dell’oncologia. L’utilizzo di queste nanostrutture, nelle quali sono inglobate sostanze anti-infiammatorie (es. curcumina) e farmaci anti-tumorali (es. docetaxel), oltre ad agenti di contrasto per la risonanza magnetica o la PET, consente infatti il trasporto e il rilascio controllato di farmaci specifici solo al tessuto malato, nonché il monitoraggio del tumore mediante diagnostica clinica.

Come da tradizione, molti degli oratori hanno acconsentito a rendere disponibili le loro presentazioni agli iscritti alla giornata mediante il sito [www.gidrm.org](http://www.gidrm.org).