

“Con i miei recettori trovo le chiavi e le serrature per i farmaci del futuro”

Le ultime scoperte del Nobel Lefkowitz



FARMACOLOGIA

GABRIELE BECCARIA

Vedere, assaggiare, annusare. E poi eccitarsi e calmarsi, spaventarsi e concentrarsi. Stressarsi per l'ennesimo imprevisto sul lavoro e godersi un film su Netflix. È merito di Robert Lefkowitz, Premio Nobel per la Chimica nel 2012, se oggi osserviamo noi stessi come un ultrasofisticato Internet biologico: siamo una fitta rete di messaggi, dove le informazioni corrono senza sosta, velocissime, con lo stesso ritmo della vita.

«In pratica tutti i processi fisiologici sono mediati dai recettori che ho scoperto: una famiglia di oltre un migliaio di componenti - spiega il professore, tra i protagonisti, il 4 maggio, del Festival della scienza medica di Bologna -. Questi sono come un serpente. Si muovono avanti e indietro lungo la superficie delle cellule». E così, immaginando l'impensabile, vale a dire le comunicazioni tra gli oltre 100 mila miliardi di cellule che ci compongono, è quella frenetica attività che ci trasforma nel sistema che siamo: organismi continuamente mutevoli, pronti a reagire all'ambiente e a resettarci senza fine. Per mantenerci vivi e anche in salute.

«Sto parlando di quelli che sono noti con la formula di recettori accoppiati alle proteine G. Ma io preferisco usare un sinonimo, vale a dire quella dei recettori transmem-

brana a sette segmenti», aggiunge Lefkowitz. I termini suonano esotici, al limite dell'incomprensibilità, ma lui sta parlando proprio del bizzarro «look» del serpente, le sette eliche che caratterizzano la struttura dei recettori e che, garantendo un'instancabile danza all'interno del nostro organismo, gestiscono una spaventosa massa di stimoli e segnali. A condurli sono, tra gli altri, ormoni e neurotrasmettitori. «Per esempio serotonina, dopamina, istamina, prostaglandine e così via...». E non è un caso quindi - aggiunge il Nobel, professore alla Duke University e all'Howard Hughes Medical Institute negli Usa - che «oltre la metà dei farmaci oggi sul mercato utilizzino quegli stessi recettori come bersagli». Se la metafora del serpente dà l'idea del processo, Lefkowitz ne usa un'altra per illustrare il meccanismo che si replica in numeri che solo un computer può elaborare: «Il recettore è la serratura, mentre ormoni e farmaci sono le chiavi. Funzionano soltanto se c'è complementarità nella struttura, esattamente come avviene quando la chiave giusta fa scattare la serratura».

Indagata con gli occhi del chimico, la logica dei farmaci si manifesta in due comportamenti classici: da agonisti e da antagonisti. «Nel primo caso si legano ai recettori e generano degli effetti. Un esempio è l'adrenalina, che aumenta i battiti cardiaci e alza la pressione». Nel secondo caso - dice Lefkowitz - «i farmaci funzionano da bloccanti e nel gergo specia-

listico diciamo che hanno un'azione bloccante dei recettori beta-adrenergici. Succede, per esempio, nel trattamento di malattie croniche come l'ipertensione». Stavolta la chiave non fa scattare nulla, semmai blocca la serratura e, impedendo una reazione avversa, «ralenta i battiti». E subito aggiunge: «Ma i casi sono migliaia! Basta pensare all'istamina, coinvolta nelle reazioni allergiche, che, come sappiamo, colpiscono la pelle, gli occhi o le vie respiratorie. A funzionare da antagonisti sono quindi i farmaci anti-istaminici, che si legano ai recettori specifici».

Se una lunga catena di questi esempi, nel 2012, rappresentava una storia conclusa, ora tutto ricomincia. Come una storia aperta, grondante di promesse per la realizzazione di farmaci di nuova generazione, più mirati ed efficaci. «Nei nostri laboratori abbiamo realizzato ulteriori scoperte sulle interazioni dei recettori. Oltre al percorso

seguito dalle proteine G, infatti, esiste quello di altre molecole, le «beta-arrestin». Separando le due strade, e imparando a gestirle in modo indipendente, diventa possibile - sottolinea il professore - «progettare prodotti migliori». Si massimizzano i benefici terapeutici e allo stesso tempo si tende a neutralizzare gli effetti indesiderati.

È una rivoluzione. «Nasce un

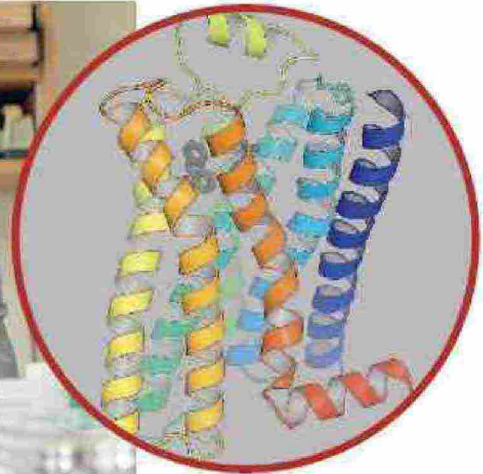
paradigma alternativo, legato alle caratteristiche dei segnali, che permette di capire meglio come far funzionare i farmaci». L'approccio dà una super-spinta alla ricerca e si affianca all'altro - non meno visionario - della biologia strutturale. «Applicando tecniche avanzate, come la cristallografia a raggi X, si determina in dettaglio la struttura dei recettori: li vediamo a livello di ciascuno dei loro atomi». E a questo punto arrivano in soccorso i metodi computazionali, velocizzando le fasi successive: l'iperpotenza dei software conduce alle meraviglie dello screening virtuale. «Si ricreano, simulandole, migliaia di sostanze e ogni elemento di questa «biblioteca» viene testato - sottolinea il Nobel -. Una volta che si ha la forma di ogni serratura, il computer prova milioni di combinazioni con le chiavi giuste. E si spalanca la strada alla realizzazione di nuovi farmaci».

Lefkowitz vede scenari esaltanti. «È il bello della ricerca - esclama -: non sai mai quando inciamperai in qualcosa di nuovo, perché non sai quello che non sai!». Il processo - conclude - prevede anche eventi casuali, quelli che possono rivelarsi decisivi. Ecco perché le regole in laboratorio richiedono - evocando un termine yiddish - il «chuztpah moment»: fede, persistenza e la consapevolezza che il successo della scoperta è lastricato di utili fallimenti.

© BY NC ND DALCUNI DIRITTI RISERVATI



KLAUS-DIETMAR GABBERT//AP



Robert Lefkowitz, Premio Nobel per la Chimica nel 2012

Robert Lefkowitz Cardiologo

RUOLO: È PROFESSORE ALLA DUKE UNIVERSITY E RICERCATORE ALL'HOWARD HUGHES MEDICAL INSTITUTE. HA VINTO IL PREMIO NOBEL PER LA CHIMICA NEL 2012

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

Codice abbonamento: 129167