Focus Newsletter

ZEPRION: IN ORBITA PER SVILUPPARE NUOVI FARMACI

Si chiama Zeprion ed è decollato con successo con la missione spaziale robotica di rifornimento NG-19 dalla base di Wallops Island, in Virginia (USA), il 2 agosto verso Stazione Spaziale Internazionale, dove opererà per verificare la validità del meccanismo di funzionamento di un innovativo protocollo per lo sviluppo di nuovi farmaci. L'esperimento, frutto di una collaborazione internazionale che coinvolge diversi istituti accademici e l'azienda israeliana SpacePharma, vede un fondamentale contributo dell'Italia attraverso l'Università Milano-Bicocca, l'Università di Trento, la Fondazione Telethon, l'INFN, e l'Istituto di Biologia e Biotecnologia Agraria del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Cnr-Ibba).

ZePrion cercherà di verificare, sfruttando le condizioni di microgravità presenti in orbita, la possibilità di indurre la distruzione di specifiche proteine nella cellula, interferendo con il loro naturale meccanismo di ripiegamento (folding proteico). Il successo dell'esperimento ZePrion fornirebbe un possibile modo per confermare il meccanismo molecolare alla base di una nuova tecnologia di ricerca farmacologica denominata Pharmacological Protein Inactivation by Folding Intermediate Targeting (PPI-FIT), sviluppata da ricercatori delle Università Milano-Bicocca e di Trento e dell'INFN. L'approccio PPI-FIT si basa sull'identificazione di piccole molecole (dette ligandi), in grado di unirsi alla proteina che costituisce il bersaglio farmacologico durante il suo processo di ripiegamento spontaneo, evitando così che questa raggiunga la sua forma finale. La capacità di bloccare il ripiegamento di specifiche proteine coinvolte in processi patologici aprirebbe, infatti, la strada allo sviluppo di nuove terapie per malattie attualmente incurabili. Un tassello finora mancante per la validazione della tecnologia è la possibilità di ottenere un'immagine ad alta risoluzione del legame tra le piccole molecole terapeutiche e le forme intermedie delle proteine bersaglio (quelle che si manifestano durante il ripiegamento), in grado di confermare in maniera definitiva l'interruzione del processo di ripiegamento stesso. In genere, questo tipo di immagine viene ottenuta analizzando con una tecnica chiamata cristallografia a raggi X cristalli formati dal complesso ligando-proteina. Nel caso degli intermedi proteici, però, gli esperimenti necessari non sono realizzabili all'interno dei laboratori sulla Terra, in quanto la gravità genera effetti che interferiscono con la formazione dei cristalli dei corpuscoli composti da ligando e proteina, quando questa non abbia ancora raggiunto la sua forma definitiva. Questo ha spinto le ricercatrici e i ricercatori della collaborazione ZePrion a sfruttare la condizione di microgravità che la Stazione Spaziale Internazionale mette a disposizione. Esiste infatti chiara evidenza che la microgravità presente in orbita fornisca condizioni ideali per la creazione di cristalli di proteine, ma nessun esperimento ha provato fino ad ora a generare cristalli di complessi proteina-ligando in cui la proteina non si trovi in uno stato definitivo. Esattamente quanto si propone di fare l'esperimento ZePrion, lavorando in modo specifico sulla proteina prionica, balzata tristemente agli onori della cronaca negli anni Novanta durante la crisi del 'morbo della mucca pazza', malattia causata da una forma alterata della proteina

prionica chiamata prione, coinvolta in gravi malattie neurodegenerative, tra le quali la malattia di Creutzfeld-Jakob o l'insonnia fatale familiare. In orbita sarà possibile generare cristalli formati da complessi tra una piccola molecola e una forma intermedia della proteina prionica, che in condizioni di gravità 'normale' non sarebbero stabili. Questi cristalli potranno poi essere analizzati utilizzando la radiazione X prodotta con acceleratori di particelle, per fornire una fotografia tridimensionale del complesso con un dettaglio di risoluzione atomico. ZePrion si compone di un vero e proprio laboratorio biochimico in miniatura (lab-in-a-box) realizzato da SpacePharma, che opererà a bordo della Stazione Spaziale Internazionale e verrà controllato da remoto. Oltre alla componente italiana, la collaborazione ZePrion si avvale della partecipazione delle scienziate e degli scienziati dell'Università di Santiago di Compostela.