

Laudatio per

DONALD JAMES ABRAHAM

Tenuta dal Prof. Andrea Mozzarelli

10 Ottobre 2005

Magnifico Rettore, signori Presidi, cari colleghi e studenti, signore e signori, ogni ricercatore ha un sogno, una aspirazione per il lavoro che svolge.

Il Prof. Donald Abraham è un medicinal chemist. Tutti i medicinal chemists hanno il sogno di scoprire un farmaco, una molecola che veicolata nell'organismo possa curare una malattia.

Questo sogno il Prof. Abraham lo aveva da quando, all'età di dieci anni, vide suo nonno materno morire di tumore. Quel giorno disse alla madre che voleva scoprire un farmaco per curare i tumori.

Per realizzare questa aspirazione il Prof. Abraham intraprese gli studi per diventare medicinal chemist. Imparò a sintetizzare le molecole, a studiarne le proprietà chimiche correlandole con l'attività biologica determinata in saggi in vitro ed in vivo. Questa è definita relazione struttura-attività ed è alla base della maggior parte degli studi di chimica farmaceutica che hanno portato a identificare moltissimi composti ad attività terapeutica.

Dal 1959 al 1973 il Prof. Abraham ha compiuto significativi studi in questo settore su diverse classi di farmaci, assumendo un

ruolo di preminenza in campo internazionale. Di fondamentale importanza è stata la collaborazione e l'amicizia con il Prof. Alfred Burger, il fondatore della Medicinal Chemistry, amicizia che lo ha portato ad essere vicino al Prof Burger anche dopo il suo pensionamento e la lunga vecchiaia. Questo riflette la personalità del Prof. Abraham. Vivere i rapporti professionali con profonda umanità, puntare sempre in lato, non accontentarsi mai, scegliere il meglio, anche se questo può costare sacrifici personali e familiari.

Dal 1975 il Prof. Abraham si è interessato allo sviluppo di molecole per curare l'anemia falciforme, una malattia in cui i globuli rossi contenuti nel sangue perdono plasticità per la formazione di fibre formate da polimeri di emoglobina S. Il semplice studio della relazione struttura-attività non era in grado di far progredire le sue ricerche. Coraggiosamente, decise di recarsi a Cambridge, Inghilterra, dal Prof. Perutz, già famoso e premio Nobel, per imparare la cristallografia delle proteine, allora agli inizi, ritenendo, a ragione, che questa strada potesse aprire nuovi orizzonti alla progettazione delle molecole che, legandosi all'emoglobina, potevano modificarne le proprietà e curare l'anemia falciforme. Questo incontro con il Prof. Perutz è estremamente significativo. Il Prof. Max Perutz, e il Prof. Abraham, diventarono grandi amici e collaborarono attivamente nell'arco di quasi venti anni. Hanno avuto in comune la volontà di realizzare un sogno. Il Prof. Perutz iniziò il suo dottorato nel 1936 con il sogno di determinare la struttura dell'emoglobina mediante la cristallografia ai raggi X. Lo realizzò 30 anni dopo, ponendo le basi della moderna biologia strutturale. Con l'aiuto della cristallografia, il Prof Abraham fu in grado di ottimizzare

le molecole che si legavano all'emoglobina creando una nuova classe di composti. Così facendo aveva anche sviluppato una nuova e generale metodologia per la progettazione di farmaci. Un suo articolo del 1974 è profetico e segna l'inizio dello "structure-based drug design", un approccio ormai insostituibile nella progettazione di farmaci quando il target è una proteina di cui è possibile determinare la struttura tridimensionale mediante cristallografia ai raggi X. Attualmente, tutte le grandi industrie farmaceutiche hanno sezioni dedicate a questa metodologia. Questo è uno dei più importanti contributi scientifici del Prof. Abraham. Tuttavia, la ricerca del farmaco per l'anemia falciforme non era terminata in quanto bisognava superare il problema della biodisponibilità, del trasporto all'interno dei globuli rossi attraverso la membrana e della tossicità. Infatti, ogni molecola che viene veicolata nel plasma non deve interagire con l'albumina, se si vuole che sia disponibile in elevate concentrazioni. Deve, inoltre, passare la membrana dei globuli rossi e, quindi, essere abbastanza apolare o utilizzare qualche specifico canale che ne veicoli l'ingresso. Infine, dovendosi legare all'emoglobina che, nei globuli rossi, è presente ad elevate concentrazioni non deve essere tossica a concentrazioni di grammi, un dosaggio che normalmente non viene utilizzato per i farmaci.

Per superare questi problemi, il Prof. Abraham ideò una nuova metodologia. Partendo dalle conoscenze di medicinal chemistry, in collaborazione con il Prof. Kellogg, sviluppò un innovativo software che permette di progettare le molecole studiandone le interazioni con il target sulla base del LogP, il coefficiente di distribuzione tra ottanolo ed acqua, la misura più comune e semplice in chimica

farmaceutica. Con questo approccio riuscì a collegare le conoscenze e l'esperienza di medicinal chemist a quelle derivanti dalla chimica computazionale e dalla modellistica molecolare, che si stavano in quegli anni sviluppando. Mediante questo software, denominato HINT per Hydrophatic Interactions, riuscì ad individuare nuove molecole che si legavano all'emoglobina e soddisfacevano molti dei requisiti richiesti da un buon farmaco. Durante questo periodo, ha fondato e progettato a Richmond, presso la Virginia Commonwealth University, l'Institute for Structural Biology and Drug Discovery. La stessa organizzazione strutturale dell'Istituto riflette la logica sottesa alla progettazione del farmaco, in cui chimici farmaceutici, cristallografi, farmacologi, chimici computazionali e biochimici lavorano fianco a fianco per un continuo e proficuo confronto.

Questo è un altro importante contributo del Prof. Abraham. Credere al valore della interdisciplinarietà e averla saputo realizzare concretamente nel suo Istituto e nel suo modo di fare scienza. Inoltre, seguendo l'insegnamento del suo maestro Max Perutz, limitò al minimo la burocrazia e le regole nell'Istituto. Infatti "poiché la creatività scientifica, come quella artistica, non può essere disciplinata, organizzazioni gerarchiche, regole burocratiche inflessibili e montagne di inutili carte possono ucciderla". Un ultimo passaggio era richiesto per passare dal sogno di un farmaco alla sua realizzazione: poter condurre studi clinici. A tale fine creò con l'appoggio della sua Università una ditta per produrre in quantità sufficiente il composto selezionato. Quindi, l'accademico dovette imparare il mestiere dell'imprenditore, con tutti i problemi e le

difficoltà dei novizi in un campo in cui gli errori si pagano cari, in quanto sono implicati budget di milioni di dollari.

La capacità di coniugare ad alto livello scienza e mercato è l'ennesimo merito del Prof. Abraham. La molecola progettata ha ottenuto l'approvazione dalla FDA ed è in fase tre per la cura dei tumori cerebrali mediante terapia fotoradiante. Altre molecole sono oggetto di studi clinici per la cura di eventi ischemici e per la cura dell'anemia falciforme. E' raro che una singola persona sia in grado di realizzare tali straordinari obiettivi, dallo sviluppo di nuove metodologie di studio per la progettazione di farmaci alla comprensione della funzione a livello molecolare di target proteici, alla scoperta di nuovi farmaci e alla loro commercializzazione.

Il Prof. Abraham ha svolto con passione l'attività di docente stimolando e motivando i giovani nel perseguire la non facile strada della ricerca scientifica. Ha anche fondato una ditta per la divulgazione scientifica rivolta ai bambini.

Nel contesto dell'insegnamento, ha stabilito una stretta collaborazione didattica e scientifica tra la Virginia Commonwealth University e l'Università di Parma, svolgendo apprezzati corsi presso il nostro Ateneo e interagendo con diversi docenti.

Ha pubblicato più di 160 lavori, è stato l'editore della sesta edizione del Burger's Medicinal Chemistry, la bibbia dei medicinal chemists nel mondo, ed è titolare di numerosi brevetti. Come ricorda nella sua tesi, quattro cose sono fondamentali per realizzare un sogno: pazienza, abilità, fortuna e fondi.

La vita scientifica, accademica ed imprenditoriale del Prof. Abraham dimostrano quanto questo sia vero ma anche quanto

importante sia la ricerca della strada, passo dopo passo, con una estrema fiducia nelle proprie capacità e in quelle dei propri collaboratori, con il costante supporto e comprensione della propria famiglia.

Ritengo, pertanto, che il Prof. Abraham sia pienamente degno di questa laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche che l'Ateneo di Parma oggi gli conferisce, ed è un grande onore per noi tutti partecipare a questa cerimonia.