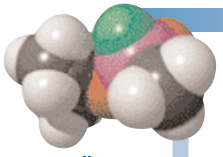
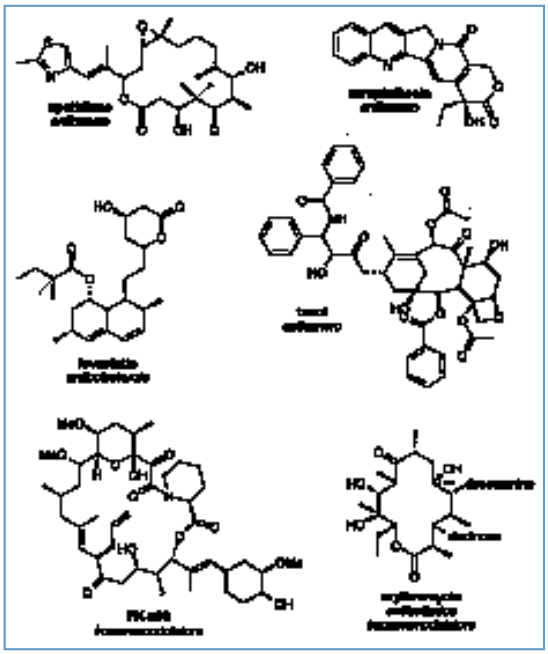


Nuove Tecnologie Chimiche

a cura di Pierfausto Seneci *- Director of Chemistry, NAD AG, Monaco, Germania*

La generazione di diversità chimica adatta ad essere testata per l'identificazione di nuovi principi attivi è, come già detto, un "hot topic" nel settore farmaceutico e sarà ripetutamente trattata in questa rubrica. Abbiamo recentemente visto come il disegno razionale di strategie sintetiche mirate verso librerie come fonte di diversità chimica, senza alcuna informazione struttura/attività disponibile (diversity-oriented synthesis, DOS) sia lo strumento principale per la generazione di diversità chimica significativa attraverso metodi combinatoriali sintetici.
È però riduttivo pensare che tutta la diversità chimica "screenabile", cioè analizzabile per determinare la struttura di nuovi principi attivi, debba derivare solo dalla chimica di sintesi, combinatoriale o parallela o classica che dir si voglia.
Vi sono almeno due altre fonti di diversità che, anche attraverso l'uso di tecniche combinatoriali, possono essere sfruttate a fondo nell'ambito della ricerca farmaceutica: la prima fra esse, i cosiddetti prodotti naturali, sarà l'argomento della rubrica odierna, mentre l'altra, la cosiddetta diversità virtuale, sarà l'argomento di un futuro appuntamento su queste pagine.

I prodotti naturali sono stati a lungo la fonte principale di prodotti farmaceutici usati in terapie volte a curare specifiche malattie: basti pensare alla medicina "tradizionale", basata su principi attivi spesso tuttora neppure identificati, oppure, più di recente, a principi attivi estratti da fonti naturali (batteri, lieviti, piante od organismi marini) che, come tali o attraverso modificazioni semisintetiche, sono arrivati sul bancone dei farmacisti col titolo, guadagnato attraverso la loro efficacia e specificità, di farmaci moderni ed innovativi per la cura di malattie ad alta rilevanza nel mondo moderno. Alcuni esempi di queste strutture sono riportati in Figura.



La chimica combinatoriale ha negli ultimi dieci anni provocato cambiamenti, in gran parte positivi, nella ricerca di nuovi farmaci; fra i pochi effetti negativi bisogna considerare un certo "senso di onnipotenza" per il quale la sintesi di librerie combinatoriali darebbe accesso ad ogni tipo di diversità chimica, utile per ogni applicazione scientifica e/o industriale.
L'esperienza ha dimostrato come solo nel caso di molecole e strutture relativamente semplici (oligomeri, molecole con pochi gruppi funzionali ecc.) la sintesi di grandi librerie (100K→1M individui) sia possibile; sfortunatamente, la numerosità usando scaffold di questo tipo non significa accesso a diversità di qualità per la creazione di collezioni per screening biologico.

Composti più complessi da un punto di vista sintetico (ad esempio polieterociclici contenenti molti gruppi funzionali) non sono riconducibili immediatamente ad una strategia sintetica DOS; perfino la sintesi di librerie medio-piccole (centinaia, fino a migliaia di individui) richiede un grosso sforzo di assessment chimico. Per questo motivo, la scelta di scaffold complessi ad alto potenziale biologico è importante.
Riconsideriamo le sei strutture mostrate in Figura: ognuna di esse è stata oggetto di progetti di modificazione semisintetica per trovare derivati ancora più potenti, o selettivi, o meno tossici. Più di recente, la loro struttura è stata usata sia come scaffold di partenza da decorare con monomeri reattivi (decoration libraries) o addirittura come modello per strategie combinatoriali sintetiche creanti da prodotti commerciali strutture simili ai prodotti naturali stessi (assembly libraries).

Ora rivolgerò una sola domanda ai Lettori di questa rubrica: quanti fra noi chimici avrebbero potuto basare i loro programmi sintetici sulle strutture di cui sopra *prima che esse fossero isolate da brodi di fermentazione?*
A mio avviso nessuno, e questo è il pregio dei prodotti naturali: essi danno accesso, seppur con difficoltà e richiedendo competenze particolari, a diversità chimica ad alta valenza farmaceutica, ma soprattutto a priori non prevedibile e non disegnabile razionalmente.
Per questo motivo la ricerca di nuovi principi attivi da fonti naturali riceverà impulso in futuro e verrà utilizzata spesso insieme a tecnologie combinatoriali, approfittando dei pregi di entrambe ed ottenendo diversità chimica rilevante.
È giusto però anche considerare l'aspetto pratico relativo alla ricerca di nuovi principi attivi naturali. Tre sono gli intoppi più comunemente incontrati che tendono a scoraggiare i "newcomers" ad avvicinarsi a questo campo:

- la necessità di acquisire conoscenze specifiche teoriche e pratiche nel campo dei prodotti naturali (fermentazione, isolamento, determinazione di struttura ecc.);

- il cosiddetto effetto “deja vu”, cioè l’alta probabilità di riscoprire prodotti noti dopo un lungo lavoro di isolamento e di caratterizzazione;
- la dipendenza da un gruppo di biologi che testino gli estratti più o meno purificati ottenuti.

Cercherò di rispondere brevemente ad ognuna delle tre obiezioni, senza negare che tutte abbiano un valido fondamento. Per quanto riguarda la prima, esistono in Italia sia gruppi accademici sia privati esperti nell’estrazione di principi attivi di origine naturale ai quali fare riferimento; molti di noi chimici, in più, hanno avuto a che fare con purificazioni di complesse miscele di reazione che nulla hanno da invidiare come difficoltà alla lavorazione di innocui brodi di coltura, o estratti di piante, dove si applicano tecniche comuni di estrazione e separazione. Forse l’irrazionale paura del “biologico” dovrebbe un poco essere sfatata per permettere ad ogni chimico di sintesi di accedere a questa fonte di diversità chimica.

Per quanto riguarda la seconda, è bene ricordare che solo intorno al 15-20% dei “produttori” disponibili (batteri, lieviti, piante, organismi marini ecc.) sono stati ad oggi testati allo scopo di trovare molecole farmacologicamente attive. Inoltre, Paesi del cosiddetto terzo mondo in possesso di enormi fonti inesplorate di biodiversità (Sudest asiatico, America latina e altri) stanno attualmente iniziando programmi di sfruttamento di questo patrimonio e sono in cerca di aiuto da parte di gruppi accademici od industriali muniti delle apparecchiature e conoscenze necessarie per la determinazione strutturale dei prodotti naturali e per il loro test biologico.

Per finire, al terzo punto risponderei che sta diventando popolare un nuovo metodo di screening per prodotti naturali di tipo chimico fisico. Mentre classicamente si testano brodi ed estratti su uno o più saggi biologici, e solo campioni mostranti attività vengono processati oltre, lo screening chimico prevede un frazionamento dell’estratto (solitamente per HPLC) seguito dalla caratterizzazione grossolana delle strutture contenute; ciò permette di generare diversità *in primis*, ma anche di identificare ed isolare metaboliti nuovi capaci, dopo opportune modifiche, di diventare intermedi o scaffolds utili nella ricerca di nuovi farmaci.

Per non tradire lo scopo ultimo del nostro appuntamento eccovi per finire alcuni suggerimenti bibliografici riguardanti i prodotti naturali. Una review copre i moderni aspetti legati alla ricerca di nuovi prodotti naturali e al loro impatto sul processo di drug discovery (A.D. Buss, *Proc. Phytochem. Soc. Eur.,* 1999, 183); un’altra review più ampia fornisce al Lettore una panoramica sulle molecole di origine naturale attualmente sul mercato, come tali o modificate, e su quelle in fase clinica, evidenziando i metodi per rendere la ricerca di principi attivi naturali più efficace e meno dispendiosa (S. Grabley, R. Thiericke, *Adv. Biochem. Engineer. Biotechnol.,* 1999, **64,** 101); è anche disponibile una trattazione delle fonti meno sfruttate e più attuali di biodiversità (A. Harvey, *Drug Discovery Today,* 2000, **5,** 294) insieme ad uno studio computazionale evidenziante la diversità intrinseca fra composti sintetici e molecole di origine naturale (T. Henkel *et al., Angew. Chem. Int. Ed.,* 1999, **38**, 643). Buona lettura!