

# Il ruolo della chimica nella ricerca farmaceutica

di Giovanni Gaviraghi

*Il chimico ha sempre giocato un ruolo importante ed insostituibile nell'industria farmaceutica. Anzi, l'industria farmaceutica è stata fondata dai chimici, i quali hanno anche espresso frequentemente il management delle aziende. L'avvento della farmacologia prima, e delle scienze molecolari poi, hanno fatto pensare che il chimico fosse destinato a scomparire. In realtà, la sua emarginazione ha portato ad una diminuzione drammatica dei nuovi farmaci in sviluppo. La ricerca farmaceutica del futuro riserva un ruolo ancora importante del chimico, come membro insostituibile di gruppi multidisciplinari di ricerca.*

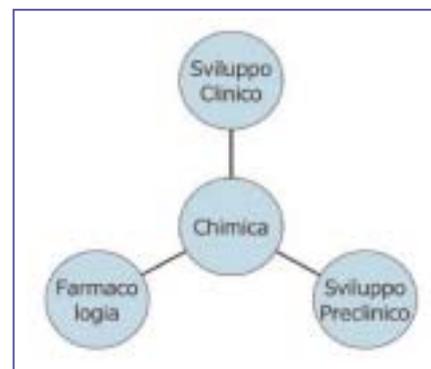


Figura 1 - L'approccio tradizionale

L'articolo concerne il ruolo che la chimica ha giocato e giocherà nel processo di innovazione farmaceutico. Per motivi di brevità e di spazio limitato, si parlerà solo del ruolo della chimica organica nella ricerca farmaceutica, utilizzandola come paradigma per dimostrare come tutta la chimica, in realtà, sia molto importante. Non bisogna infatti dimenticare che molte altre competenze chimiche, come ad esempio quelle chimico-fisiche ed analitiche, quelle inorganiche, di processo e produttive hanno avuto ed avranno un ruolo essenziale ed in alcuni casi determinante nel processo innovativo farmaceutico.

## L'approccio chimico

La ricerca farmaceutica moderna nasce con la chimica organica, quando cioè la sintesi chimica è stata in grado di isolare e riprodurre le sostanze organiche di origine naturale, ottimizzando i processi estrattivi o di sintesi e producendo quindi principi attivi puri. L'immediata applicazione medica di queste sostanze di origine naturale (ad esempio i salicilati) o di sintesi (ad esempio l'acido acetilsalicilico) determina la nascita della moderna terapia medica. È quindi evidente come

G. Gaviraghi, Sienabiotech SpA - Siena.  
ggaviraghi@sienabiotech.it. Questo articolo è basato sull'intervento dell'autore alla Tavola Rotonda tenuta a Torino il 23 giugno 2003, nell'ambito del XXI Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana.

durante il secolo passato la chimica abbia giocato un ruolo centrale nell'industria del farmaco, al punto che la stessa organizzazione della ricerca industriale era centrata sulle discipline chimiche perché l'approccio prevedeva la semplice preparazione dei composti, di origine naturale o di sintesi, e successivamente il loro saggio farmacologico per definirne le proprietà farmacologiche. E questo era talmente naturale che persino la struttura manageriale delle Società era prevalentemente di estrazione chimica ed il chimico aveva una grande autorità all'interno dell'Azienda.

Questa realtà 'chemocentrica' (Figura 1), basata sulla chimica come solida base imprenditoriale e scientifica è durata fino agli anni Settanta, ed è ancora riflessa nella stessa denominazione di industria chimico-farmaceutica. Durante questo lungo periodo di gestazione e consolidamento, la produttività dell'industria farmaceutica ha toccato vette molto alte, sia perché l'armamentario terapeutico era praticamente vuoto e quindi ogni innovazione anche piccola trovava il suo posto, sia per la facilità di sviluppo e registrazione dei nuovi farmaci. Basti qui ricordare la scoperta di farmaci ancora oggi molto popolari quali i sulfamidici, gli antibiotici  $\beta$ -lattamici, le benzodiazepine ecc.

## L'approccio farmacologico

Una difficoltà via via crescente legata a questo approccio esclusivamente chimico era l'incapacità di prevedere l'attività

biologica dei nuovi prodotti quando la loro struttura si discostava da quelle note e soprattutto di anticiparne la tossicità, talvolta molto elevata anche nei prodotti di origine naturale. A partire dagli anni Cinquanta, la farmacologia, nata agli inizi del secolo dalle intuizioni pionieristiche di Paul Erlich, si è andata affinando anche attraverso la definizione di nuove teorie dirette alla spiegazione delle attività biologiche.

Queste teorie, partendo dallo studio delle interazioni tra i mediatori fisiologici ed alcuni siti (detti poi recettori) sulle cellule, avevano postulato l'esistenza di 'recettori' per ogni sostanza che produceva un effetto farmacologico. Dall'interazione tra le molecole e i recettori, interazione che poteva venire descritta con le equazioni classiche della termodinamica e della cinetica, aveva origine l'effetto farmacologico, agonista quando era sinergico con la funzione del mediatore fisiologico, antagonista quanto si contrapponeva, limitandone gli effetti.

Lo studio sistematico dei mediatori fisiologici (istamina, serotonina, acetilcolina, noradrenalina, dopamina) ha portato poi alla scoperta dei sottotipi recettoriali, cioè di recettori che, pur appartenendo alla famiglia principale, mostravano differenze significative quando confrontati l'un l'altro. Ad esempio il recettore adrenergico  $\alpha$  su cui agiva la noradrenalina come agonista pieno, veniva sottoclassificato in  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\alpha$ -3 quando venivano testati derivati della noradrenalina stessa ed essi mostravano una potenza diversa nei diversi sottotipi.

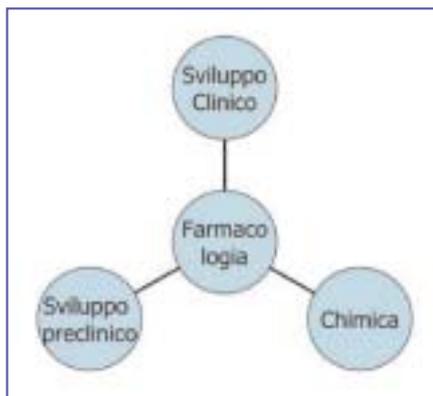


Figura 2 - La farmacologia al centro

La semplicità delle strutture chimiche dei mediatori fisiologici e la loro facile derivatizzazione chimica hanno dato impulso ad un nuovo tipo di approccio di ricerca farmaceutica che ha privilegiato la farmacologia come disciplina centrale (Figura 2) e di conseguenza la chimica fu vista da molti più come un 'servizio' importante ma non strategicamente essenziale nella definizione delle strategie di ricerca. Il riflesso più visibile di questo periodo sta nel cambiamento avvenuto nella tipologia del management della ricerca: ai chimici si sono sostituiti rapidamente i farmacologi nei vertici delle aziende farmaceutiche.

Questo periodo va comunque ricordato come uno dei più prolifici nella scoperta di nuovi farmaci: dai  $\beta$ -bloccanti per il trattamento della ipertensione ed ischemia cardiaca, agli anti-H1 per il trattamento delle allergie e anti-H2 per il controllo dell'ulcera peptica.

Lo stesso approccio applicato agli enzimi ha portato alla individuazione di farmaci molto potenti ed efficaci: dagli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ipertensione) a quelli delle  $\beta$ -lattamasi (usati in combinazione con gli antibiotici). Questo periodo si è andato esaurendo quanto la struttura dei media-

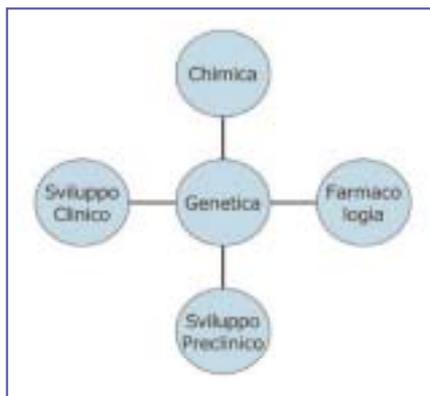


Figura 3 - La genetica al centro

tori chimici è diventata complessa, passando dalle piccole molecole dei mediatori fisiologici alle grandi strutture proteiche e quando gli stessi sottotipi recettoriali restavano senza leganti specifici, vanificando in tal modo il sogno di raggiungere farmaci sempre più selettivi.

**L'approccio genetico**

Una nuova rivoluzione nella ricerca farmaceutica ebbe inizio negli anni Novanta con l'avvento della genetica molecolare. Questa nuova tecnologia mira ad individuare i cambiamenti a livello molecolare nel Dna ed a correlarli con le malattie (fenotipi) che sono generati dalle modificazioni del Dna.

La disponibilità di nuove tecnologie per il sequenziamento veloce e di potenti calcolatori per l'analisi dei dati ottenuti dal sequenziamento ha permesso la mappatura completa del genoma umano nell'arco di un triennio. Questi risultati, sicuramente di grande interesse scientifico e medico, hanno avuto un impatto dirompente sul processo di ricerca farmaceutica, modificandolo profondamente. Innanzitutto, l'enorme massa di informazioni provenienti dal genoma poteva-

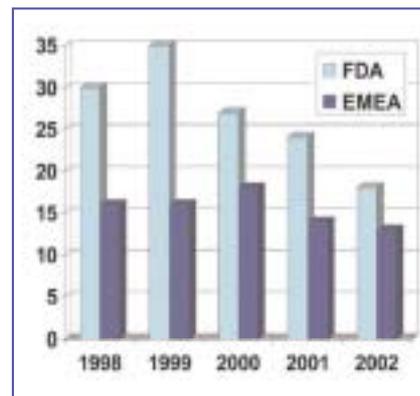


Figura 4 - Numero di farmaci registrati

(Fda, farmaci registrati in Usa; Emea, farmaci registrati in Europa)

no costituire la fonte inesauribile di nuovi 'target' (si calcola che più di 10.000 nuovi target siano contenuti nel genoma e che solo 450 siano stati utilizzati dai farmaci fino ad oggi conosciuti), cioè di nuovi 'recettori', che opportunamente colpiti da nuove molecole, potevano portare a nuovi farmaci, più efficaci perché collegati direttamente con le malattie. In secondo luogo, le nuove tecnologie di chimica combinatoriale erano in grado di preparare milioni di sostanze che potevano essere selezionate verso i nuovi target. L'idea base di questo approccio era che, aumentando il numero dei composti da saggiare, si potesse arrivare per la legge dei grandi numeri, ad avere comunque molecole che interagissero con i target da poco scoperti.

La genetica diventava, quindi, centrale al processo di ricerca ed ancora una volta la chimica veniva relegata a servizio (Figura 3). Si era arrivati persino a pensare che il lavoro del chimico potesse essere sostituito dal computer e dal sintetizzatore automatico e che nel futuro processo di ricerca, il chimico fosse destinato a scomparire. In realtà, questo approccio ha avuto come risultato una drammatica diminuzione dei farmaci registrati nell'ultimo scorcio degli anni No-

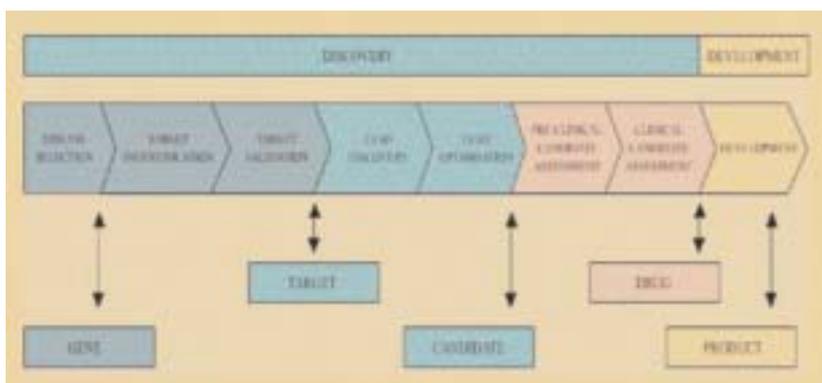


Figura 5 - Il nuovo processo di ricerca

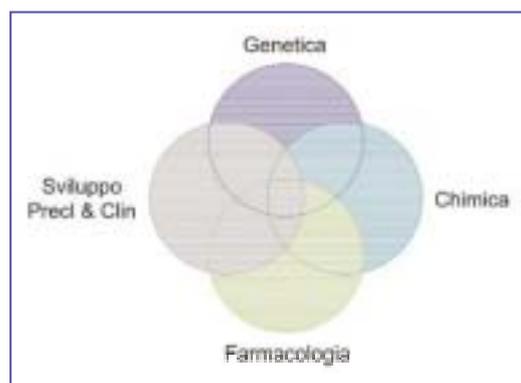


Figura 6 - Il ruolo futuro delle discipline

vanta ed i primi del 2000. Questa diminuzione è imputabile, non solo alla difficoltà di trovare entità chimiche completamente nuove che interagiscano con i target completamente sconosciuti, ma anche a quella di prevedere e costruire molecole aventi oltre alle tradizionali caratteristiche farmacologiche anche quelle chimico-fisiche e farmacocinetiche adeguate. Molto spesso, infatti, le nuove molecole possedevano caratteristiche chimico-fisiche quali la solubilità, la lipofilia, l'assorbimento e la durata cinetica completamente insufficienti a renderle candidati effettivi allo sviluppo completo.

### La situazione attuale

Attualmente il processo di ricerca e sviluppo farmaceutico è molto più razionale e basato sull'integrazione delle discipline biologiche molecolari e chimiche (Figura 5). L'avvio del processo di ricerca è sempre legato alla scoperta di nuovi target implicati in una data malattia. La loro validazione, cioè la verifica che essi siano veramente causa della malattia, è divenuto un obiettivo fondamentale da raggiungere prima che inizi lo screening vero e proprio.

Questa prima parte del processo è sempre stata appannaggio della biologia, genetica inclusa. Ma proprio recentemente la chimica ha dato un nuovo contributo attraverso la cosiddetta 'chemical genomics'. Con questo approccio, anziché identificare il target e poi la molecola cui si lega, si saggiano librerie e si verifica il cambiamento del fenotipo che si produce a livello cellulare.

Le sostanze che bloccano la malattia (ad esempio quelle che bloccano la proliferazione in colture di cellule tumorali) evidentemente interagiscono con i target cellulari coinvolti nella proliferazione e quindi costituiscono i *lead* della ricerca. In questo caso, come si evince, il target viene identificato dopo il *lead* chimico ed è la chimica che torna a precedere le discipline biologiche come agli albori della ricerca farmaceutica.

La chimica è poi pesantemente coinvolta nel disegno e preparazione delle librerie da selezionare, nella verifica della fattibilità sintetica del *lead* e nel suo processo di ottimizzazione.

Infatti, proprio per evitare che molecole che non posseggono le caratteristiche ottimali vengano sviluppate con il rischio di vederle cadere in fase molto avanzata dello sviluppo (e quindi con costi ele-

vati: lo sviluppo completo di una molecola può arrivare a 700-800 milioni di dollari), il *lead* viene sottoposto ad un processo di ottimizzazione. Si tratta di un processo iterativo che partendo dalla struttura base e per successive derivatizzazioni e saggi farmacologici permette di ottimizzare le caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche del *lead* fino a selezionare la molecola migliore della serie per candidarla allo sviluppo. In questo modo le molecole che vengono portate in sviluppo hanno più possibilità di sopravvivere e diventare farmaci. A questo punto i candidati, cioè le molecole ottimizzate, vengono sottoposte ai test preclinici e clinici che permettono una completa definizione del profilo terapeutico e che aprono la via allo sviluppo completo del farmaco fino alla registrazione ed al mercato.

È evidente che in questo nuovo processo di ricerca, spesso chiamato di 'Drug Discovery', le tecnologie chimiche giocano un ruolo centrale ed importantissimo e si affiancano, integrandosi e completandosi, alle altre discipline di ricerca in una costante e reciproca sinergia (Figura 6). Infatti, tutte le tecnologie diventano ugualmente importanti nella logica dell'approccio multidisciplinare al progetto di ricerca.

### Conclusioni

In conclusione, la ricerca farmaceutica moderna non può fare a meno della chimica in nessuno dei suoi sottoprocessi, perché il basso coinvolgimento della chimica produce fatalmente una diminuzione drastica della produttività.

La disponibilità di nuove tecnologie, quali la progettazione molecolare computerizzata (drug design), la sintesi combinatoriale (soprattutto la sintesi parallela e la sonochimica), le nuove tecnologie di purificazione e di assegnazione strutturale insieme a quelle tradizionali di sviluppo di processo e analitico, permettono di affermare che la chimica ha ed avrà un ruolo fondamentale ed insostituibile nella ricerca farmaceutica. Questa constatazione ci consente di guardare con fiducia ed ottimismo al futuro della professione del chimico nella ricerca farmaceutica, ricerca tecnologicamente molto avanzata e destinata ad avere un forte sviluppo nei prossimi anni, sia per le nuove conoscenze mediche che ogni giorno vengono fatte, sia per la richiesta sempre crescente di salute da parte dei cittadini.

## Convenzioni per i soci della Società Chimica Italiana

### Sconti con catene alberghiere

- *Best Western Hotels Italia - Estero*  
Sconto del 10% (circa). Centro di prenotazione: Best Western "Top Line" 800 820080. Convenzione 01215650.
- *Bettoja Hotels*  
Sconto del 20% (circa). Centro di prenotazione: 800 860004. Convenzione Bettoja Hotels/Società Chimica Italiana.
- *Viva Hotels - Firenze*  
Sconto del 20% (circa).  
Centro di prenotazione:  
055 284722/294687. Convenzione Viva Hotels/Società Chimica Italiana.

### Sconti con case editrici

- *Licosa Libreria Commissionaria Sansoni SpA* - Sconto 20% sui soli testi stranieri. Convenzione 001700/PG. Tel. 055 645415 (FI) e 02 3272513 (MI).
- *Piccin Nuova Libreria SpA*  
Sconto 20% presentando la tessera di socio Sci. Tel. 049 655566 (PD).

### Riviste della biblioteca Sci "Francesco Selmi"

Ricordiamo ai soci che è possibile, facendone richiesta alla Sci, ricevere le fotocopie degli articoli delle riviste sotto elencate con il solo addebito delle spese:

- *Soviet Journal of Coordination Chemistry* \*
- *Journal of Organic Chemistry of the USSR* \*
- *Journal of General Chemistry of the USSR* \*
- *Journal of Analytical Chemistry of the USSR* \*
- *Kinetics and Catalysis* \*
- *Doklady Chemistry* \*
- *Bulletin of the Academy of Sciences of USSR Division of Chemical Sciences* \*
- *Biochemistry* \*
- *Journal Prikladnoj Chimii* \*\*
- *Chimija Gheterociklicheskich Soedinienij* \*\*
- *Polish Journal of Chemistry* °
- *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis* °°
- *Latvijas Zinatnu Akamemijas Vestis - Fizikas un Tehnisko Zinatnu Serija* °°
- *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis - Kimijas Serija* °°

\* traduzione in inglese dal russo; \*\* edizione in lingua russa; ° edizione in lingua inglese; °° edizione in cirillico.

Tutte le informazioni relative alle convenzioni possono essere richieste a:  
**Società Chimica Italiana - Ufficio Soci**  
Viale Liegi, 48/c - 00198 Roma.  
Tel. 06 8549691 - Fax 06 8548734