



In questo appuntamento vorrei iniziare ad occuparmi di due iniziative recentemente apparse all'orizzonte scientifico ed aventi a che fare con la sintesi e lo screening di diversità chimica per applicazioni farmaceutiche. Come i miei Lettori affezionati sicuramente avranno notato, questo argomento mi sta molto a cuore, ed a costo di apparire pedante e ripetitivo mi sembra utile dare alla comunità chimica italiana modo di approfondire le proprie conoscenze ed, eventualmente, di prendere spunto dal lavoro di gruppi leader nel settore.

Iniziamo oggi dal National Institute of Health, meglio conosciuto come NIH (la seconda iniziativa verrà trattata in un successivo appuntamento). Nel 2003 il NIH ha lanciato la "New Pathways to Discovery" (<http://nihroadmap.nih.gov/newpathways/>) il cui scopo, traducendo dal sito originale, è di "migliorare la nostra conoscenza dei sistemi biologici complessi e di costruire una infrastruttura efficace per la ricerca farmaceutica del ventunesimo secolo", e di "assicurare alla comunità dei ricercatori un accesso indiscriminato a tecnologie, banche dati e altre risorse scientifiche che siano più robuste e più versatili per i bisogni di ogni singolo ricercatore".

Di che si tratta, quindi? L'iniziativa è divisa in cinque tematiche principali. Fra esse "Building blocks, biological pathways and networks", che si pone come obiettivo lo sviluppo di nuove tecnologie e strumenti applicabili alla proteomica e alla cosiddetta metabolomica, cioè allo studio dinamico di tutti i cammini metabolici nelle cellule umane; "Structural biology" e "Bioinformatics and computational biology", il cui compito è chiaramente riassunto dal loro titolo; e "Nanomedicine", atto a creare materiali e strumenti di dimensioni molecolari per curare malattie, riparare tessuti, e così via.

Una quinta tematica è intitolata "Molecular libraries and molecular imaging", ed è appunto riferita all'uso di diversità chimica, intesa come piccole molecole organiche, come strumenti chimici per l'identificazione e la validazione di nuovi target, ma soprattutto per studiare la funzione di geni, di pathways metabolici e di cellule intere in processi fisiologici e patologici. Più in dettaglio, il "Molecular libraries screening centers network" si impone di creare un gruppo di centri americani di screening biologico, di effettuare un gran numero di campagne di screening, e di permettere a ricercatori americani di accedere ad una collezione di almeno 500 mila composti, depositati nel "Molecular libraries small molecule repository", anch'esso gestito da questa iniziativa ed in grado di "movimentare" la collezione di composti ad

ognuno dei siti facenti parte del network; in più, l'"High-throughput molecular screening assay development" si occuperà di mettere a punto nuovi saggi biologici automatizzati e ad alta capacità, per lo screening della sopracitata collezione in vari saggi (inclusi gli oggi popolari ADME screening, mirati a valutare la possibilità di sviluppare composti a potenziale interesse farmaceutico); e il "Molecular libraries screening instrumentation" cercherà di produrre strumentazione più efficiente per far correre i succitati saggi biologici.

Questa stessa tematica si occupa anche di diversità chimica, con lo scopo di mettere a punto nuove metodologie sintetiche, adatte per essere "combinatorializzate" e quindi a preparare nuove librerie da aggiungere alla collezione di screening: infatti, la dimensione di 500 mila composti è solo da considerarsi di partenza, e verrà ampliata man mano che i lavori proseguono. Un altro aspetto estremamente importante di questa iniziativa è legato alla messa a punto di un database contenente le strutture chimiche di molecole di qualsiasi origine, ed aventi un'azione biologica, insieme appunto ai dati relativi alla loro attività.

Questo database, chiamato PubChem, è disponibile online (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Per chi, come me, ha lavorato a lungo in multinazionali farmaceutiche, quanto ho sopra descritto ricorda molto la maniera in cui queste aziende organizzano, in modo razionale ed evitando sprechi, il sistema di lavoro nel campo della scoperta di nuovi principi attivi, o lead discovery, e nella loro ottimizzazione strutturale, o lead optimization. Un ovvio pregio dell'iniziativa del NIH è quindi di mettere a disposizione di ricercatori accademici, o privati di piccole aziende, una simile infrastruttura; chiaramente ciò è vero per ricercatori statunitensi, ma non escluderei che anche gruppi europei possano a vario titolo aggregarsi a (anche se non ricevere finanziamenti da) questa iniziativa. Sicuramente, invece, la banca dati PubChem è accessibile e consultabile per tutti, rappresentando un utilissimo strumento per scegliere standard biologici, per cercare attività già note su bersagli molecolari di interesse, e così via.

Un altro grande vantaggio, forse meno apparente, è però nella filosofia ispirante questa iniziativa. Spesso si parla di target biologici "trattabili", cioè a dire target sui quali agiscono farmaci in commercio o almeno in sviluppo clinico avanzato, e di target "intrattabili", per cui spesso la rilevanza terapeutica è stata dimostrata, ma per cui non esistono molecole adatte a modularne l'attività e, quindi, a prevenirne l'effetto nocivo per l'organismo;

fra questi numerosi target, ad esempio, sono spesso classificati quelli che interagiscono con altre proteine (protein-protein interactions), e più in generale quelli per cui la diversità chimica accessibile ad oggi non è adatta. Le grandi aziende farmaceutiche, tipicamente e giustamente, tendono a focalizzare i loro sforzi sui target trattabili, e dedicano pochi o punti sforzi agli intrattabili.

L'iniziativa NIH, invece, non ha scopo di lucro, e quindi non ha (almeno direttamente) necessità di sviluppare nuovi farmaci. Per questo, campagne di screening su target intrattabili possono essere portate a termine, e molecole con essi interagenti possono essere identificate ed utilizzate: in più, anche se queste molecole hanno spesso caratteristiche che prevengono il loro utilizzo come farmaci (tossicità, aspecificità, poca biodisponibilità, e via dicendo), possono essere usate come strumenti (tools, o probes) per chiarire il ruolo del loro bersaglio molecolare e per meglio

comprendere meccanismi biologici complessi a potenziale rilevanza terapeutica. Come sappiamo, una maggiore conoscenza porta sicuramente a una maggiore possibilità di trovare metodi razionali per "trattare" l'"intrattabile", quindi speriamo che un'iniziativa come questa contribuisca ad allargare l'orizzonte della ricerca farmaceutica.

Per i più interessati, oltre a suggerire la consultazione dei siti web sopra citati, suggerisco di accedere ad alcuni commenti riportati recentemente su *Science* (2004, **306**, 1138; 2005, **308**, 774) e *Nature Reviews Drug Discovery* (2004, **3**, 640), per apprezzare ulteriormente sia il potenziale che le ripercussioni (anche negative, in termine di competizione con prodotti commerciali e molto costosi!) di quest'iniziativa. Io, da parte mia, continuo a sognare che magari "cloni" di minor entità di iniziative simili possano essere in un futuro promossi a livello europeo o, ancora meglio, italiano...