



Questa rubrica si è occupata spesso di problematiche legate alla scoperta di nuovi principi attivi ad attività biologica, e vorrei proseguire su questa strada con alcuni lavori recenti. Il loro argomento spazia dall'approfondimento della relazione fra l'attività biologica e la struttura chimica, all'identificazione di un nuovo sistema di pro-farmaci, o prodrugs, all'utilizzo di nuovi metodi per l'identificazione di principi attivi, fino alla descrizione di approcci di chimica farmaceutica mirati alla scoperta di inibitori di classi di bersagli molecolari a rilevanza terapeutica.

Ricercatori di Pfizer hanno riportato recentemente (A.F. Fliri *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, **102**, 261) un nuovo approccio alla definizione di rapporti struttura-attività biologica (structure-activity relationships, o SARs). Tutti noi sappiamo che le SARs possono essere facilmente ricavate, previa sintesi di un certo numero di derivati attivi ed inattivi e l'uso di tecniche computazionali, per un singolo bersaglio molecolare; ogni buon chimico farmaceutico basa la sua professionalità proprio sul saper cogliere in anticipo le determinanti che portano ad identificare lead di qualità. Più difficile è però pensare a "impronte digitali" biologiche per ogni struttura chimica, che le rendano simili (o differenti) sulla base delle loro proprietà *in toto* e non relative ad un solo target specifico.

Gli autori hanno creato un simile sistema complesso, partendo da 1.567 molecole e da un gruppo di 92 saggi biologici comprendenti almeno un rappresentante per ogni classe di bersagli molecolari. Fra queste molecole, derivati azolici ad attività antifungale come **1-3** (Figura 1) sono ripartiti in insiemi ad attività simile che permettono di inserire molecole "virtuali" e di calcolarne la similarità ad altri membri dell'insieme; ad esempio, **1** e **2** sono le molecole più simili fra quelle inizialmente testate sui 92 saggi, mentre **3** è risultata essere fra le molecole virtuali quella ancor più simile ad **1** (dato poi verificato *in vitro*).

È importante sottolineare come il dato di "broad biological profiling" sia direttamente correlato con la struttura chimica dei composti. Si è infatti osservato che molecole simili strutturalmente risultano invariabilmente essere simili anche come profilo biologico, il che spesso non accade quando si osservano dati relativi ad un solo bersaglio molecolare. Ciò permetterà quindi sia di catalogare insiemi molto numerosi di piccole molecole (magari prevedendo fenomeni di aspecificità, tossicità o bassa biodisponibilità), sia magari di identificare

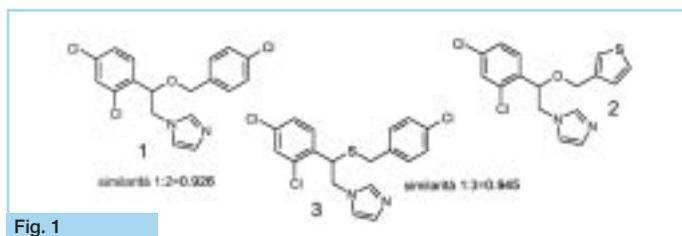


Fig. 1

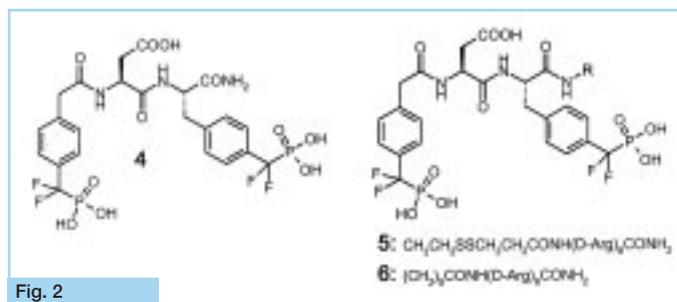


Fig. 2

con precisione la classe di appartenenza di una molecola a struttura ignota dal suo profilo biologico stesso.

Recentemente (S.-Y. Lee *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 4242) è apparso un sistema di trasporto di molecole biologiche ad alta attività, ma non biodisponibili, utilizzando trasportatori peptidici contenenti un legame disolfuro. Gli autori, ispiratisi alla struttura di tossine potentissime, quali quelle del colera, del tetano o del botulino, hanno scelto il composto **4** (Figura 2), il più potente inibitore conosciuto della tiroxina fosfatasi 1B (PTP1B, $K_i=2,4$ nM) che però, a causa dei tre gruppi acidi, non riesce ad penetrare attraverso le membrane biologiche.

Gli autori hanno preparato sia l'analogo **5** (prodrug di **4**), contenente un'appendice che include un peptide trasportatore (otto unità di D-arginina) e un legame disolfuro instabile in condizioni riducenti, che l'analogo **6**, identico a **5** ma con un metilene rimpiazzante il gruppo S-S e, quindi, senza possibilità di agire come prodrug. Entrambi gli analoghi perdono quasi totalmente l'affinità *in vitro* per PTP1B, avendo valori di K_i di 8,2 μ M e 9,0 μ M rispettivamente.

I tre composti **4-6** sono poi stati analizzati in un saggio cellulare capace di misurare l'inibizione dell'attività fosfatasi di PTP1B. Il composto **4**, nonostante la sua estrema potenza sull'enzima isolato, è risultato completamente inattivo anche a concentrazioni micromolari, e lo stesso è accaduto per il composto **6**. Il composto **5**, invece, ha dato un forte effetto di inibizione a concentrazione 20 nM, ed effetti moderati sono risultati visibili persino a 5 nM, cioè a concentrazioni simili alla K_i di **4** e circa 1.000 volte inferiori alla K_i di **5**!

L'articolo si chiude citando esperimenti in corso per verificare l'applicabilità di questo meccanismo di trasporto/mascheramento, e per verificare le potenzialità di **4** nella cura del diabete e dell'obesità; mentre il secondo obiettivo è lontano nel tempo, penso che altri potenti inibitori con problemi di biodisponibilità possano beneficiare di questo, o di altri sistemi prodrug a struttura simile.

Vi rimando ad un prossimo appuntamento per l'esame approfondito di alcune classi di bersagli molecolari, quali le chinasi e le interazioni proteina-proteina, nelle quali la chimica medicinale ed altre discipline hanno di recente prodotto risultati di estremo interesse scientifico ed applicativo.