



a cura di Pierfausto Seneci  
Dipartimento di Chimica organica  
Università di Milano

In questo numero vorrei occuparmi di un argomento ben noto a tutti i Lettori, e certamente non originale: il processo di ricerca ed ottimizzazione strutturale di un nuovo principio attivo farmaceutico. Un primo composto ad attività biologica desiderata (in gergo "hit") viene selezionato da informazioni preesistenti (pubblicazioni, brevetti), oppure identificato in maniera razionale (rational drug design) o statistica (attraverso campagne di screening), secondo il cosiddetto processo di "hit discovery".

Questo hit viene prima di tutto valutato per le sue potenzialità attraverso un rapido programma di sintesi di analoghi a fornire una prima relazione struttura-attività (SAR); il risultato di questo processo, detto "hit-to-lead" è la "promozione" dell'hit a composto lead non più solo attivo, ma anche selettivo, modificabile e in generale "drug-like". Il processo cosiddetto di "lead optimization" corrisponde poi all'ulteriore ottimizzazione strutturale della classe chimica del lead, fino ad arrivare ad un composto attivo in vitro ed in vivo, biodisponibile e stabile, e non tossico: il cosiddetto candidato preclinico. Al di là delle diverse denominazioni in aziende o in gruppi accademici diversi, sia la hit discovery, che lo hit to lead, che la lead optimization sono essenziali nell'avvicinamento di una o più entità chimiche alla sperimentazione clinica. Fermo restando l'impatto enorme del buon chimico farmaceutico nel selezionare e ottimizzare strutture chimiche, che un po' ricorda il cercatore di funghi capace invariabilmente di trovare i punti buoni in aree boschive anche vaste, di recente sono apparse comunicazioni e contributi degni di nota (a volte anche innovativi) per ognuna di queste fasi.

Vorrei segnalare tre lavori aventi a che fare con la hit discovery.

Il primo (C. Zheng *et al.*, *Drug Discovery Today*, 2006, **11**, 412) tratta dei bersagli molecolari, e cioè dei target biologici a tutt'oggi noti e di quelli in via di identificazione e validazione; si trova quindi a monte della hit discovery, ma influenza di molto la possibilità (o la speranza?) di trovare molecole attive e promettenti su un target biologico per un'indicazione terapeutica. Sono particolarmente di interesse le tabelle contenenti i target recentemente validati attraverso il lancio sul mercato di nuovi farmaci; quelli sotto attenta analisi da parte di compagnie farmaceutiche; le caratteristiche di cosiddetti target "facili" e "difficili", insieme alla descrizione di una metodica per la rapida discriminazione di target "druggable" e "non-druggable".

Il secondo lavoro (J.S. Lane *et al.*, *Drug Discovery Today*, 2006, **11**, 267) tratta delle problematiche presenti nella definizione e nella conservazione di una collezione di composti per campagne di screening, ed è riportata da ricercatori di GSK: il lavoro punta l'at-

tenzione sui poco attraenti, ma estremamente importanti aspetti legati alla qualità delle collezioni, ivi compresa la stabilità e purezza, lo stoccaggio, la movimentazione e la gestione informatica.

Il terzo lavoro (S. Renner, G. Schneider, *ChemMedChem*, 2006, **1**, 181) tratta di identificazione di hit attraverso il cosiddetto "scaffold hopping", cioè l'analisi di uno spazio di diversità chimica occupato da uno o più composti attivi, dalla cui struttura, attraverso appropriate analisi chemoinformatiche, si riesca a generare nuovi hit a simile attività biologica, ma costruiti su scheletri molecolari (scaffold) diversi; gli autori riportano alcuni esempi, ed identificano metodi di analisi adatti alla bisogna.

Passiamo ora alla fase di hit to lead, con tre segnalazioni.

La prima (V. Schneck, J. Bostroem, *Drug Discovery Today*, 2006, **11**, 43) ci porta attraverso l'uso corretto di tecniche computazionali/chemoinformatiche per la prioritizzazione degli innumerevoli "attivi" ottenuti dallo screening di collezioni di composti, e quindi per la scelta dei migliori hit da trasformare in lead di qualità; il gruppo di AstraZeneca responsabile del lavoro conosce a fondo i principali punti di criticità del processo, fra i quali la scelta degli "attivi" da campagne di screening di diversità, o "random", e da campagne più focalizzate; la minimizzazione e trattazione corretta dei falsi positivi; il raggruppamento, o clustering, degli hit in famiglie omogenee, la rapida esplorazione strutturale/virtuale di analoghi di ogni hit cluster, per validarne celermente le potenzialità di ottimizzazione; la prioritizzazione razionale di hit ottenuti e validati; e (altrettanto importante!) l'impossibilità di standardizzare in gabbie ristrette un processo molto legato alla natura di ogni singolo progetto (e all'abilità del gruppo di ricercatori che se ne occupano...).

Gli altri due lavori (Wunberg *et al.*, *Drug Discovery Today*, 2006, **11**, 175 e G.M. Keseru, G.M. Makara, *Drug Discovery Today*, 2006, **11**, 741) ripercorrono lo stesso processo da una prospettiva più generale, cioè comprendente sia le attività "in silico" che quelle sotto cappa, fornendoci il punto di vista rispettivamente di Bayer e di Merck sull'argomento; particolarmente interessanti sono le tabelle riportanti i risultati di progetti reali nelle due aziende e il tentativo di definire criteri oggettivi per facilitare la rapida focalizzazione su pochi dei molti hit di partenza in ogni progetto di ricerca.

Altrettanto, se non più importante è la lead optimization, della quale ci occuperemo nel prossimo appuntamento sia con un piccolo numero di review recenti, che con la discussione approfondita di un approccio innovativo presentato originariamente dal Prof. Wermuth di Strasburgo, e denominato SOSA (Selective Optimization of Side Activities).