



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

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

Questa Rubrica è originariamente dedicata al “nuovo che avanza”, e di molte novità (o pseudo-tali...) ci siamo occupati in passato. Oggi vorrei spendere qualche parola su argomenti non solo, o non direttamente, chimici o scientifici, che però impattano fortemente sul lavoro e sulle necessità dei chimici farmaceutici e anche di colleghi di altre aree.

Durante vari meeting e raduni ho sentito porre (a volte mi è stata posta) una domanda importante, a cui è difficile rispondere: visto che la “ricerca farmaceutica moderna” rivendica una grossa utilità delle cosiddette “high-throughput technologies” (leggasi chimica combinatoriale, screening biologico ad alta capacità, logistica automatizzata, gestione informatica di dati, ecc.: da ora in poi HTT per noi) nel facilitare la scoperta e il futuro sviluppo di composti biologicamente attivi, potete fornirci dei dati/una metrica tangibile che lo provi? La maggioranza degli interpellati tende a trincerarsi dietro commenti generali (tipo “queste tecnologie sono così diffuse ormai che si fatica a scindere il loro contributo da quello di approcci più classici”), o dietro ad ostacoli (tipo “nella maggioranza dei casi, per un composto che entra in clinica non si riesce a capire se sia stato inizialmente identificato attraverso HTT, perché l'azienda o il gruppo universitario originatore non è tenuto a farcelo sapere e spesso non lo fa”). Queste risposte (che pure io ho usato a volte...), seppur fondamentalmente vere, non soddisfano chi pone la domanda, e vuole qualcosa di più “concreto”.

Bene, qualcosa di solido è recentemente apparso (J.G. Houston *et al.*, *Drug Discovery Today*, 2008, **13**, 44): un gruppo di ricercatori di Bristol Myers Squibb (BMS, una multinazionale farmaceutica americana) ha misurato e quantificato, in maniera obiettiva, l'impatto degli investimenti tecnologici (e quindi delle HTT) sulla scoperta di nuovi leads (principi attivi strutturalmente ottimizzati, adatti per sviluppo preclinico) in BMS nel periodo fra il 1998 e il 2006. L'analisi è soprattutto incentrata su screening biologico, logistica e gestione dei dati prodotti, ma ben accenna anche alle tipologie e alla natura delle collezioni chimiche utilizzate e rifornite negli anni dai chimici BMS.

Incoraggio caldamente i colleghi del settore farmaceutico (inclusi ricercatori accademici, o di altre aree, perché molte osservazioni hanno utilità più generale) a leggere come BMS abbia pesantemente beneficiato delle HTT, ma soprattutto del loro “raffinamento” e migliore utilizzo negli otto anni dell'analisi. Specifico anche che gli autori citano vari casi in cui la “caccia alla tecnologia” ha dato risultati negativi, riconducibili ad errori precisi. Volete qualche numero? Selezionando i programmi di ricerca in BMS che hanno ricevuto sostanziale supporto (e fondi!) dall'azienda per una ottimizzazione strutturale di uno o più leads, spesso sfociante nella loro valutazione preclinica, solo il 10% di questi programmi avevano ricevuto un input significativo da HTT nel 1998 (solitamente, identificazione di uno o più hit in campagne di screening, da cui tramite ottimizzazione strutturale risultano il (i) lead (s) di interesse); questa percen-

tuale cresce enormemente nel 2006, quando il 65% dei programmi “avanzati” ha ricevuto un simile beneficio da HTT. Il 10% è ancora attuale nel 2006: stavolta, però, si tratta della quota di composti in sviluppo clinico (molto più avanzati, quindi) facilmente riconducibili all'uso cruciale di HTT per la loro identificazione.

La review in questione fornisce, a mio avviso, elementi che provano l'utilità di HTT nel processo di ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco; ancora più importante, sottolinea come le critiche spesso legittime all'uso e all'utilità di HTT derivano più da una loro utilizzazione in maniera non corretta (poco controllo di qualità, poca selezione razionale di composti, poca affidabilità del saggio biologico automatizzato, etc.) che da una loro intrinseca problematica. BMS ha chiaramente utilizzato negli ultimi 8 anni le HTT con giudizio, “cogliendo fior da fiore” ed implementando ciò che si è rivelato utile in un intorno “tecnologico/lavorativo” ben integrato, e di tipo teoricamente accessibile anche per piccole e medie aziende, o per gruppi universitari; sottolineo anche un paragrafo che dice come questa transizione abbia spesso richiesto un cambiamento di mentalità fra i ricercatori coinvolti, e a volte anche cambiamenti organizzativi nella struttura di BMS. Spero anche voi condividiate questo mio giudizio sulla review in questione, e sulle HTT in generale; se così non fosse sarei lieto di aprire una “tavola rotonda” sull'argomento in futuro. Vorrei citare in breve alcuni altri “dialoghi sui massimi sistemi”. In primis, un commento recente (C.R. Chang D.J. Sullivan, *Nature*, 2007, **448**, 645) sulla tendenza a “riscoprire” vecchi farmaci per nuovi usi terapeutici; ciò da una parte riduce molto costi e tempi necessari per raggiungere il mercato (non esistono “drug-like molecules”, come spesso si dice, più tali di farmaci veri e propri!), e dall'altra permette di utilizzare, ad esempio, collezioni di farmaci già validati da saggiare biologicamente su saggi innovativi. Mi ero già occupato alcuni numeri fa di un simile approccio proposto dal Prof. Wermuth a Strasburgo, e questo commento è un buon complemento (più “strutturato” sull'intero processo R&D) all'approccio in questione.

Chiudiamo con un altro argomento di attualità industriale, cioè le cosiddette fusioni aziendali, così frequenti di recente fra grandi e piccini nel mondo farmaceutico. Una recente review (Shibayama *et al.*, *Drug Discovery Today*, 2008, **13**, 86) analizza l'argomento in dettaglio, fornendo risultati interessanti, e poi descrive il caso pratico della fusione tra le aziende giapponesi Fujisawa e Yamanouchi del 2005 a dare Astellas. Il lavoro presenta dati, e soprattutto una maniera di acquisirli ed analizzarli, interessanti e “provocatori”, da cui sia coloro i quali pensano che le fusioni siano un fenomeno negativo per l'azienda risultante in questione (molti, fra cui il sottoscritto, che si è “fuso” già 4 volte nella vita...), che i più ottimisti potranno trovare argomenti per sostenere le proprie tesi. Quali numeri per gli uni e per gli altri? A voi l'ardua sentenza, dopo la lettura della review