



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

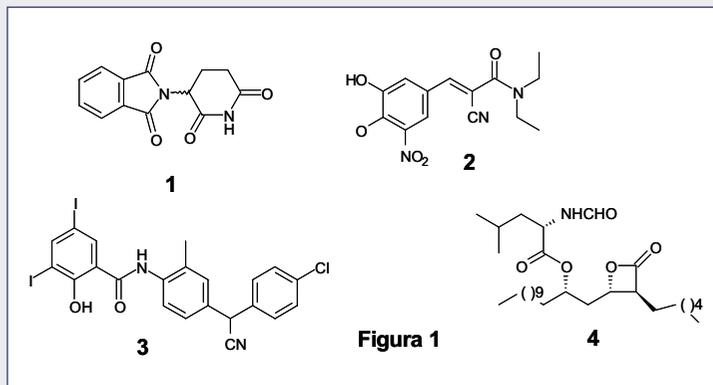
a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano

Nel corso degli anni mi è capitato di parlare, seppur di sfuggita, di una tendenza in atto nella ricerca farmaceutica che, seppur non etichettabile come innovativa o tecnologicamente avanzata, ha ed avrà un grosso impatto. Parlo della “riscoperta” di farmaci già noti e commercializzati, oppure di candidati clinici che in passato siano stati somministrati nell'uomo, per indicazioni terapeutiche diverse dall'originale (per cui a volte non hanno raggiunto il mercato). Potrete trovarne traccia in *databases* scientifici cercando “*drug repositioning*” o similari, ma voglio citare come fonte Wikipedia, che in una pagina (http://en.wikipedia.org/wiki/Drug_repositioning) molto ben scritta e ricca di esempi (fra gli altri Pregabalin, Requip e Viagra) fornisce vari riferimenti bibliografici.

Vorrei qui seguire uno di questi esempi e citare alcuni lavori legati a malattie di grande impatto sui pazienti, e con poche terapie a disposizione. L'esempio di cui voglio parlare è la tristemente famosa talidomide (**1**, Fig. 1), i cui problemi negli anni Sessanta sono ben noti.

L'uso della talidomide in clinica è “rinato” a partire dal 1998; ad una prima registrazione come farmaco utile per complicanze della lebbra, sono seguite evidenze di attività angiogeniche (legate anche alla teratogenicità dimostrata in passato) poi sfruttate nella cura di mielomi multipli. Qui cito due recentissimi lavori, il primo dei quali (T. Ito *et al.*, *Science*, 2010, **327**, 345) indica la proteina cerebrin, nota per essere implicata in casi di ritardo mentale, come *target* primario per l'azione teratogena della talidomide attraverso l'inibizione di un'attività proteolitica ad esso associata, fornendo pure lo spunto per meglio verificare come si intersechino (e sperabilmente si discostino!) gli effetti terapeutici e teratogeni della talidomide. Il secondo (F. Lebrin *et al.*, *Nature Medicine*, 2010, **16**, 420) identifica un meccanismo attraverso il quale provoca la maturazione accelerata dei vasi e capillari sanguigni in modelli murini di tumori e, così facendo aumenta l'infiltrazione di cellule T all'interno del tumore e ne riduce le dimensioni; inoltre, prova che il suddetto meccanismo può avere un'utilità nella cura di una patologia rara legata a malformazioni vascolari, quale è la telangiectasia (altresi detta dilatazione dei piccoli vasi) ereditaria emorragica.

Vorrei concludere l'exkursus sulla talidomide citando un *position paper* reperibile attraverso l'OMS-WHO (www.who.int/lep/research/Thalidomide.pdf) che mette in guardia tuttora su rischi e uso scorretto del farmaco; e, visto che siamo in giornata “wikipedia”, vi invoglierei anche ad accedere alla pagina dedicata alla stessa talidomide (<http://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>), attraverso un'analisi molto accurata e sorprendente delle attività in corso in più di 35 (!!!!!) aree terapeutiche. Le più diverse e motivate opinioni al riguardo non mi vietano però di ribadire che il giusto mix di ricerca e tecnologie innovative, di costanza nel non considerare “da buttare” un'entità chimica per molti versi utile, e di relazioni incrociate fra aree terapeutiche apparen-



temente non correlate ha permesso rapidi avanzamenti scientifici, applicativi ed economici di cui pazienti, aziende e comunità scientifiche beneficeranno sicuramente (purché le appropriate precauzioni siano sempre osservate, è chiaro...).

Vediamo ora rapidamente alcuni altri casi interessanti, privilegiando malattie per le quali (troppo) poco è stato fatto in passato per motivi economici. Un primo lavoro tratta della oncocerchiasi, o cecità fluviale, che colpisce più di 35 milioni di individui fra Africa, America Centrale e Meridionale e spesso porta a cecità e ad altre forme di disabilità. Il gruppo di Janda a San Diego ha recentemente (*PNA*s, 2010, **107**, 3424) determinato come il noto antiparassitario Closantel (**2**, Fig. 1) ed alcuni suoi frammenti strutturali siano dei buoni inibitori della chitinasi OvCHT1, rappresentante un potenziale target terapeutico di interesse per l'oncocerchiasi. Ancor più eclatante è il recente riposizionamento di un noto farmaco anti-Parkinson, l'entacapone (nome commerciale Comtan, **3**, Fig. 1) come inibitore di InhA, una *enoyl-acyl carrier protein reductase* (lo ammetto, la traduzione mi spaventava...) del micobatterio della tubercolosi; è interessante come il Comtan sia stato identificato attraverso un approccio computazionale di ricerca di similarità del suo *target* nel Parkinson, una catecol-O-metiltransferasi umana (COMT) coinvolta nella degradazione di neurotrasmettitori catecolaminici, il cui sito attivo presenta notevoli similarità con InhA; sia come tale (vantaggio: composto già usato nell'uomo), che attraverso semplici modifiche per renderlo più affine a InhA, il Comtan sembra poter rappresentare un trattamento per le forme resistenti di tubercolosi, molto probabilmente sensibili ad inibitori di un target ancora poco sfruttato. Finirei citando la scoperta di interessanti target antitumorali identificati come bersaglio di un farmaco approvato come trattamento antiobesità, la tetraidrolipostatina o Orlistat (**4**, Fig. 1); l'identificazione attraverso un profiling proteomico (P.-Y. Yang *et al.*, *JACS*, 2010, **132**, 656) dei suddetti target secondari potrà permettere sia la miglior comprensione di effetti collaterali del farmaco, che i suoi usi *off-label* in oncologia, che l'ottimizzazione strutturale a partire da un farmaco validato nell'uomo di nuovi farmaci antitumorali.